

## 明 細 書

ジフェニルエーテル化合物、その製造方法および用途

## 5 技術分野

本発明は、高脂血症の治療に有用なジフェニルエーテル化合物、その製造法および用途に関する。

## 背景技術

- 10 最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかわる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor ; 以下、PPARと略記する。) が注目されている。PPARは、さまざまな動物種からcDNAがクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見出され、哺乳類では $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ の
- 15 3種類が知られている (J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 51, 157 (1994) ; Gene Expr., 4, 281 (1995) ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996) ; Mol. Endocrinol., 6, 1634 (1992) 参照)。さらに、 $\gamma$ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 $\alpha$ 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 $\delta$ 型は主に組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている
- 20 (Endocrinology., 137, 354 (1996)参照)。

- ところで、ピオグリタゾン、シグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン等のチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖低下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖
- 25 能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。

- また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つが P P A R  $\gamma$  であり、P P A R  $\gamma$  の転写活性を増大させることが判明している (Endocrinology., 137, 4189 (1996) ; Cell., 83, 803 (1995) ; Cell., 83, 813 (1995) ; J. Biol. Chem., 270, 12953 (1995) 参照)。従って、P P A R  $\gamma$  の転写活性を増大させる P P A R  $\gamma$  活性化剤 (アゴニスト) は、血糖低下剤および/または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、P P A R  $\gamma$  アゴニストは P P A R  $\gamma$  蛋白自身の発現を亢進することが知られている (Genes & Dev., 10, 974 (1996)) ことから、P P A R  $\gamma$  を活性化するのみならず P P A R  $\gamma$  蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。
- 10 核内受容体 P P A R  $\gamma$  は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272, 5637 (1997) および Cell., 83, 803 (1995) 参照)、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet., 349, 952 (1997) 参照)。これらのことから P P A R  $\gamma$  の作動剤 (アゴニスト)、また蛋白自身の発現を増加できる P P A R  $\gamma$  蛋白発現促進剤は、血糖低下作用、脂質低下作用を有していることから、例えば、糖・脂質代謝異常疾患 (例えば、糖尿病、高脂血症 (高コレステロール血症、低 HDL (高密度リポ蛋白) 血症、高 LDL (低密度リポ蛋白) 血症、高 TG (トリグリセライド) 血症等)、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等)、高血圧、循環器系疾患等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

- また、フィブレート系化合物、例えばクロフィブレートは脂質低下剤として知られているが、フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つが P P A R  $\alpha$  であることも判明している (Nature., 347, 645 (1990) ; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 51, 157 (1994) ; Biochemistry., 32, 5598 (1993) 参照)。これらのことから、P P A R  $\alpha$  作動剤は、脂質低下作用を有していると考えられ、高脂血症
- 25

等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

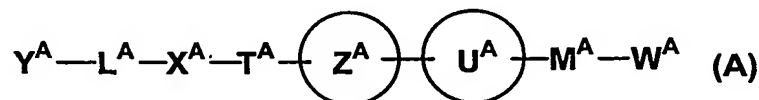
これ以外にも、PPAR $\alpha$ が関与する生物活性として、抗肥満作用を有していることが報告された (WO97/36579 号明細書)。また、PPAR $\alpha$ の作動薬によって脂質 (コレステロール、HDL、LDLおよびトリグリセライド等) の代謝促進作用が報告された (J. Lipid Res., 39, 17 (1998))。すなわち、高密度リポ蛋白 (HDL) コレステロール上昇作用、低密度リポ蛋白 (LDL) コレステロールや超低密度リポ蛋白 (VLDL) コレステロール、さらにはトリグリセドの低下作用を有していることが報告されている。フィブレート系化合物の一つ、ベザフィブレートによって血中脂肪酸組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている (Diabetes., 46, 348 (1997))。従ってPPAR $\alpha$ を活性化するアゴニストやPPAR $\alpha$ 蛋白自身の発現を亢進するPPAR $\alpha$ 蛋白発現促進剤は、脂質低下作用を有していることから、例えば、脂質代謝異常疾患 (例えば、高脂血症 (高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高トリグリセライド血症等)、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等)、高血圧、循環器系疾患等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

一方、PPAR $\delta$ は、ときにPPAR $\beta$ 、あるいはヒトの場合には NUC1とも称されている。これまでにPPAR $\delta$ の生物活性として、hNUC1B (ヒト NUC1 と1アミノ酸異なるPPARサブタイプ) がヒトPPAR $\alpha$ や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている (WO96/01430 号明細書)。また、最近では、PPAR $\delta$ 蛋白質に高い親和性を有し、PPAR $\delta$ を有意に活性化する化合物 (アゴニスト) が見出され、さらにそれらの化合物がHDL (高密度リポ蛋白) コレステロール上昇作用、並びに非HDLコレステロール低下作用を有していることが報告された (WO97/28149 号明細書、WO01/00603 明細書、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98, 5306 (2001) 参照)。マクロファージは酸化LDLを取り込み、泡沫化が起こり、これが血管内皮

に沈着して脂質代謝疾患を引き起こすことが判明している。従って、P P A R  $\delta$  を活性化できるアゴニストは、例えば、H D L コレステロール上昇作用、L D L 低下作用によって泡沫細胞が減少し、例えば、脂質代謝異常疾患（例えば、高脂血症（高コレステロール血症、低H D L 血症、高L D L 血症、高T G 血症等）、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等）、高血圧、循環器系疾患等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。最近、P P A R  $\delta$  の活性化は、特に骨格筋において脂肪酸酸化を亢進することが報告されている（Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100, 15924 (2003), Cell 113, 159 (2003)参照）。これも脂質代謝異常の改善や肥満症の治療に対してP P A R  $\delta$  アゴニストが有用であることを示している。

脂質代謝異常に対する作用だけでなく、P P A R  $\delta$  の活性化はケラチノサイトの細胞分化を促し、生体のバリアー機能としての皮膚構造の保持に関わっている。P P A R  $\delta$  欠損マウスではTPA(12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate)処理による皮膚の過増殖性変化が見られる（Mol. Cell Biol. 20, 5119 (2000)参照）。また、TPA による皮膚炎症に対して抗炎症作用を示した（J. Invest. Dermatol. 122, 971 (2004)参照）。従って、P P A R  $\delta$  アゴニストは皮膚炎症性疾患（例えば、皮膚炎（アトピー性皮膚炎等）、皮膚紅痛症、掻痒症等）の予防および／または治療剤として有用であり、創傷の治癒促進剤としての効果（例えば、火傷、外傷等）も期待される。また、P P A R  $\delta$  欠損マウスでは脳梁のミエリン被覆異常が観察されており（Mol. Cell Biol. 20, 5119 (2000)参照）、P P A R  $\delta$  アゴニストはある種の神経疾患の予防および／または治療剤として有用である可能性が考えられる。

例えば、一般式（A）





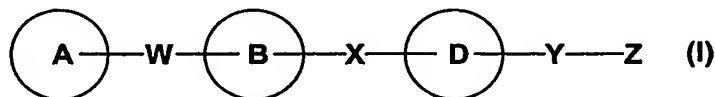
(式中、 $L^A$ 、 $M^A$ 、 $T^A$ 、 $X^A$ は単結合などを； $W^A$ はカルボキシル基を； $Y^A$ は芳香族基、脂環式炭化水素基を； $Z^A$ 、 $U^A$ は芳香族基を表わす。)で示されるカルボン酸誘導体がPPARアゴニスト作用を有し、インスリン抵抗性改善剤として有用であることが知られている(WO02/98840号パンフレット参照)。

#### 発明の開示

従って、本発明の課題は高脂血症等の予防および／または治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なPPAR制御剤を開発することにある。

本発明者らは、PPAR $\delta$ アゴニスト作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される本発明化合物が目的を達することを見出し、さらにこれらの化合物がHDL上昇作用、LDLクリアランス増加作用、脂質、特にコレステロールの搬出促進作用、マクロファージの泡沫化抑制作用、並びにコレステロール生合成阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。さらに、本発明者らは、PPAR $\delta$ アゴニスト作用により、末梢(例えば、筋組織、血管内皮など)における脂質(特にコレステロール)が肝に輸送され、代謝、排出されるという逆転送系促進作用を有することも見出し、PPAR $\delta$ アゴニストが逆転送促進剤として作用するという可能性も見出した。すなわち、本発明は、

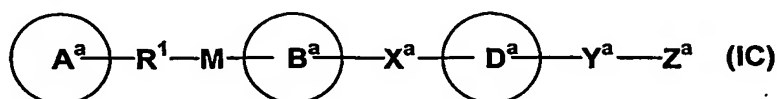
#### 1. 一般式(I)



(式中、環A、環Bおよび環Dはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を表わし、Wは主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わし、Xは主

鎖の原子数 1～2 のスペーサーを表わし、Y は結合手または主鎖の原子数 1～8 のスペーサーを表わし、Z は酸性基を表わす。) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、

## 2. 一般式 (I C)



5

(式中、環  $A^a$ 、環  $B^a$  および環  $D^a$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい C 5～10 の単環または二環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む、5～10 員の単環または二環式複素環を表わし、 $X^a$  は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$  または  $-CONR^2-$  (式中、 $R^2$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。) を表わし、 $Y^a$  は結合手または置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、 $Z^a$  はエステル化されていてもよいカルボキシル基を表わし、 $R^1$  は C 1～6 のアルキレン基、C 2～6 アルケニレン基または C 2～6 アルキニレン基を表わし、M は酸素原子、カルボニル基および置換基を有していてもよい窒素原子から選択される 1～2 個の基で形成される主鎖の原子数 1～2 のスペーサーを表わす。) で示される前記 1 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、

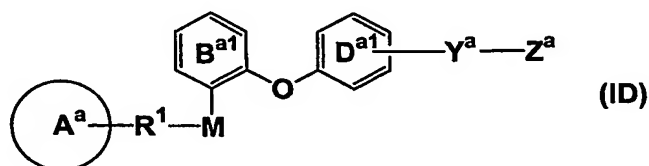
10

3. 環 A が置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、オキサゾールまたはチアゾール環であり、環 B が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジン環であり、環 D が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジン環であり、W が  $-R^{1a}-M^a-$  (式中、 $R^{1a}$  はプロピレン基、プロペニレン基またはプロピニレン基を表わし、 $M^a$  は  $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$  または  $-CONH-$  を表わす。) であり、X が  $-O-$  または  $-CONR^2-$  (式

20

中、 $R^2$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)であり、 $Y$ が結合手またはメチレンであり、 $Z$ がエステル化されていてもよいカルボキシル基である前記1記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、

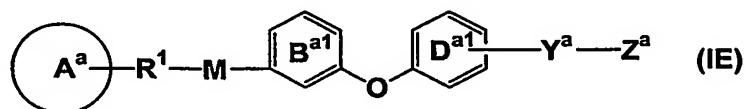
5 4. 一般式 (I D)



(式中、環 $B^{a1}$ および環 $D^{a1}$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよいベンゼン環を表わし、その他の記号は前記2と同じ意味を表わす。)で示される前記2記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロド

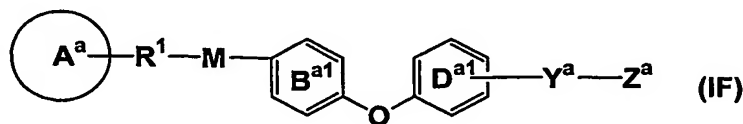
10 ラッグ、

5. 一般式 (I E)



(式中、すべての記号は前記2と同じ意味を表わす。)で示される前記2記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、

15 6. 一般式 (I F)



(式中、すべての記号は前記2と同じ意味を表わす。)で示される前記2記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、

7. (1) {4-メトキシ-3-[3-( { (2E)-3-[4-(トリフルオ

- ロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(2) { 2-クロロ-4-メチル-3-[3-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(3) { 2-メチル-3-[2-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(4) 2-クロロ-4-メチル-3-[3-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸、(5) 3-メチル-5-[2-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸、(6) { 3-メチル-5-[2-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(7) { 3-[4-メチル-2-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(8) { 3-[2-( { 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(9) 3-メチル-5-[4-メチル-2-( { 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸、(10) { 3-メチル-5-[2-( { 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(11) { 3-メチル-5-[4-メチル-2-( { 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(12) { 3-メチル-5-[4-メチル-2-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(13) [3-(2-{ [3-(4-クロロフェニル) - 2-プロピニル] オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(14) { 2-クロロ-5-[2-( { 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ]

- フェニル} 酢酸、(15) { 3 - [ 2 - クロロ - 6 - ( { 3 - [ 4 - (トリフルオ  
ロメチル) フェニル] - 2 - プロピニル } オキシ) フェノキシ] フェニル}  
酢酸、(16) 3 - メチル - 5 - [ 4 - メチル - 2 - ( { 3 - [ 6 - (トリフルオ  
ロメチル) - 3 - ピリジニル] - 2 - プロピニル } オキシ) フェノキシ] 安  
5 息香酸、(17) { 3 - [ 2 - ( { (2E) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル)  
フェニル] - 2 - プロピニル } アミノ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(18)  
3 - ( 2 - { [ 3 - ( 4 - クロロフェニル) - 2 - プロピニル] オキシ } フ  
ェノキシ) - 5 - メチル安息香酸、(19) [ 3 - ( 4 - メチル - 2 - { [ 3 - ( 4  
- メチルフェニル) - 2 - プロピニル] オキシ } フェノキシ) フェニル] 酢  
10 酸、(20) [ 3 - ( 2 - { [ 3 - ( 4 - クロロフェニル) - 2 - プロピニル] オ  
キシ } フェノキシ) - 5 - メチルフェニル] 酢酸、(21) [ 3 - メチル - 5 - ( 4  
- メチル - 2 - { [ 3 - ( 4 - メチルフェニル) - 2 - プロピニル] オキシ }  
フェノキシ) フェニル] 酢酸、および(22) { 3 - メチル - 5 - [ 4 - メチル -  
2 - ( { 3 - [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] - 2 - プロ  
15 ピニル } オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸からなる群から選ばれる前記  
1 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、  
8. 前記 1 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラ  
ッグを含有してなる医薬組成物、  
9. 脂質の搬出促進剤、脂質の逆転送促進剤、マクロファージの泡沫化抑制  
20 剤、HDL 上昇剤、LDL 低下剤またはコレステロール生合成阻害剤である  
前記 8 記載の医薬組成物、  
10. PPAR 介在性疾患の予防および／または治療剤である前記 8 記載の  
医薬組成物、  
11. PPAR が PPAR  $\delta$  である前記 10 記載の医薬組成物、  
25 12. PPAR  $\delta$  介在性疾患が高脂血症または肥満症である前記 11 記載の  
医薬組成物、

13. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと、MTP阻害薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、スクアレンシンセターゼ阻害薬、フィブラート系薬剤、ACAT阻害薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸収阻害薬、回腸 $\text{Na}^+$ /胆汁酸共輸送体阻害薬、LDL受容体活性化薬、LDL受容体発現増強薬、腓リパーゼ阻害薬、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、コレステロールエステル転送蛋白阻害薬から選択される1種以上とを組み合わせてなる医薬、

14. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における脂質の搬出促進方法、

15. 脂質の搬出促進剤を製造するための前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用、

16. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるPPAR $\delta$ 介在性疾患の予防および/または治療方法、および

17. PPAR $\delta$ 介在性疾患の予防および/または治療剤を製造するための前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用に関する。

本明細書中、環A、環Bまたは環Dで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環、および複素環等が挙げられる。炭素環としては、単環、二環、三環または四環式炭素環が挙げられ、例えば、C<sub>3</sub>~20の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環等が

- 挙げられる。C 3～20の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン、トリフェニレン、クリセン、ナフタセン、プレイアデン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、
- 5 パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フルオランセン、アセフェナンスリレン、アセアンスリレン、
- 10 ピレン環等が挙げられる。スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環としては、例えば、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、
- 20 ン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。複素環としては、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環、二環、三環、または四環式複素環が挙げられ、例えば、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～20員の単環、
- 25 二環、三環、または四環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素

- 原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～20 員の単環、二環、三環、または四環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、
- 5   ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、
- 10   インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベン
- 15   ゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、
- 20   チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピリドナフチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、インドリジノインドール、ベンゾジオキソール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピ
- 25   ラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、



- テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テ  
トラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラ  
ヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロ  
5 ジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフ  
ラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒド  
ロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、  
チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピ  
ラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、  
パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オ  
10 キサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾー  
ル (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール  
(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール  
(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒド  
ロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、  
15 ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、  
テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサ  
ゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒド  
ロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾー  
ル、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、  
20 テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、  
ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジ  
ヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジア  
ゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソイ  
ンドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソ  
25 ベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、  
パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロ

- イソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、  
ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロ  
イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒ  
ドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒド  
5   ロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジ  
ヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、  
ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テ  
トラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、  
パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、  
10   ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾー  
ル、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒド  
ロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミ  
ダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒド  
ロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、  
15   ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロ  
カルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒ  
ドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒド  
ロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフ  
ラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パー  
20   ヒドロジベンゾチオフエン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ-β  
-カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインド  
ール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリ  
ジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、  
ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、  
25   テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒ  
ドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオ

キサジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノインドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼピノインドール、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾ  
 5 ジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、オキサアザスピロ [2. 5] オクタン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン、オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 3, 4, 9-テトラヒドロスピロ [ $\beta$ -カルボリン-1, 1'-シクロペンタン]、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オク  
 10 タン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン環等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」とは、例えば、  
 (1) 置換基を有していてもよいアルキル基、(2) 置換基を有していてもよいアルケニル基、(3) 置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)  
 20 置換基を有していてもよい炭素環基、(5) 置換基を有していてもよい複素環基、(6) 置換基を有していてもよい水酸基、(7) 置換基を有していてもよいチオール基、(8) 置換基を有していてもよいアミノ基、(9) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11) カルボキシ基、(12) アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の C 1~6 アルコキシカルボニル基等)、(13) スルホ基 (一

SO<sub>3</sub>H)、(14)スルフィノ基、(15)ホスホノ基、(16)ニトロ基、  
(17)シアノ基、(18)アミジノ基、(19)イミノ基、(20)－B  
(OH)<sub>2</sub>基、(21)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、  
(22)アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルス  
5 ルフィニル等のC1～4アルキルスルフィニル基等)、(23)芳香環スル  
フィニル基(例えば、フェニルスルフィニル等のC6～10芳香環スルフィ  
ニル基等)、(24)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、  
エチルスルホニル等のC1～4アルキルスルホニル基等)、(25)芳香環  
10 スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6～10芳香環スルホニ  
ル基等)、(26)アシル基、(27)オキシ基、(28)チオキシ基、(2  
9)(C1～6アルコキシイミノ)メチル基(例えば、(メトキシイミノ)  
メチル基等)、(30)置換基を有していてもよいアルコキシ基(例えば、  
メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ、トリフルオロメトキシ  
等のハロゲン原子等で置換されていてもよいC1～6アルコキシ基等)、(3  
15 1)置換基を有していてもよいアルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチ  
ルチオ、プロピルチオ、ヘキシルチオ、トリフルオロメチルチオ基等のハロ  
ゲン原子等で置換されていてもよいC1～6アルキルチオ基等)等が挙げら  
れ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1乃至5個置換していてもよ  
い。置換基としての「(4)置換基を有していてもよい炭素環基」における  
20 炭素環基は、前記環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」にお  
ける環状基中の炭素環と同じ意味を表わす。置換基としての「(5)置換基  
を有していてもよい複素環基」における複素環基は、前記環Aで示される「置  
換基を有していてもよい環状基」における環状基中の複素環と同じ意味を表  
わす。また、「(4)置換基を有していてもよい炭素環基」および「(5)  
25 置換基を有していてもよい複素環基」における置換基としては、例えば、C  
1～8アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、

- n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等)、C 2~8アルケニル基(例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基等)、C 2~8アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基等)、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジ-C 1~6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基等)、C 1~6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C 1~6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等)、C 1~6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ基等)、C 1~4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ基等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、トリハロメチル基(例えばトリフルオロメチル基等)、トリハロメトキシ基(例えばトリフルオロメトキシ基等)、トリハロメチルチオ基(例えばトリフルオロメチルチオ基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1乃至4個置換していてもよい。置換基としての「(1)置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC 1~20アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては、例えば水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジ-C 1~6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミ

ノ、ジエチルアミノ等)、N-芳香環アミノ基(例えば、N-フェニルアミノ基等)、N-芳香環-N-(C1~6アルキル)アミノ基(例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等)、アシルアミノ基、N-アシル-N-(C1~6アルキル)アミノ基(基中のC1~6アルキルとしては例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C1~6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C3~7シクロアルキル-C1~6アルコキシ基(例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等)、C3~7シクロアルキルオキシ基(例えば、シクロヘキシルオキシ基等)、C7~15アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等)、フェノキシ基、C1~6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C1~6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1~4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C1~4アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等)、C6~10芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等)、アシル基、置換基を有していてもよい炭素環基(前記置換基としての「(4)置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。)、および置換基を有していてもよい複素環基(前記置換基としての「(5)置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1乃至4個置換していてもよい。

ここでアルキル基の置換基としてのアシル基、またはアシルアミノ基および  
N-アシル-N-(C 1~6 アルキル) アミノ基中のアシル基は、後述する  
置換基としての「(6) 置換基を有していてもよい水酸基」、「(7) 置換  
基を有していてもよいチオール基」および「(8) 置換基を有していてもよ  
5 いアミノ基」における置換基としてのアシル基と同じ意味を表わす。置換基  
としての「(2) 置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケ  
ニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、  
ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、  
ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセ  
10 ニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル基等の  
直鎖状または分岐状のC 2~20 アルケニル基等が挙げられる。ここでアル  
ケニル基の置換基は、前記置換基としての「(1) 置換基を有していてもよ  
いアルキル基」中の置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「(3) 置  
換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例  
15 えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチ  
ニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリ  
デシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシ  
ニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル基等の直鎖状または分岐  
状のC 2~20 アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基  
20 は、前記置換基としての「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」中  
の置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「(6) 置換基を有していて  
もよい水酸基」、「(7) 置換基を有していてもよいチオール基」および「(8)  
置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば、置  
換基を有していてもよいアルキル基（前記「(1) 置換基を有していてもよ  
25 いアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環  
基（前記「(4) 置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、

- 置換基を有していてもよい複素環基（前記「（５）置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のＣ１～４アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のＣ６～１０芳香環スルホニル基等）、アシル基等が挙げられる。ここでアシル基としては、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基、置換基を有していてもよい複素環カルボニル基が挙げられる。「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記置換基としての「（１）置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。
- 「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルケニルは、前記置換基としての「（２）置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキニルは、前記置換基としての「（３）置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい炭素環は、前記置換基としての「（４）置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい複素環は、前記置換基としての「（５）置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。置換基としての「（９）置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、例えば、無置換のカルバモイル基、Ｎ－モノ－Ｃ１～４アルキルカルバモイル（例えば、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ－プロピルカルバモイル、Ｎ－イソプロピルカルバモイル、Ｎ－ブチルカルバモイル等）、Ｎ，Ｎ－ジ－Ｃ１～４アルキルカルバモイル



(例えば、N，N－ジメチルカルバモイル、N，N－ジエチルカルバモイル、N，N－ジプロピルカルバモイル、N，N－ジブチルカルバモイル等)、1－ピペリジルカルボニル基等が挙げられる。置換基としての「(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、例えば、無置換のスルファモイル基、N－モノ－C1～4アルキルスルファモイル(例えば、N－メチルスルファモイル、N－エチルスルファモイル、N－プロピルスルファモイル、N－イソプロピルスルファモイル、N－ブチルスルファモイル等)、N，N－ジC1～4アルキルスルファモイル(例えば、N，N－ジメチルスルファモイル、N，N－ジエチルスルファモイル、N，N－ジプロピルスルファモイル、N，N－ジブチルスルファモイル等)等が挙げられる。置換基としての「(26)アシル基」は、前記置換基としての「(6)置換基を有していてもよい水酸基」における置換基としてのアシル基と同じ意味を表わす。

Wで示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」とは、原子が1～8個連なって形成される間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。Wによって示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン等)、置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基(例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、プタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン等)、置換基を有していてもよいC2～8アルキニレン基(例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、プタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン等)等が挙げら

れる。ここでC 1～8アルキレン基、C 2～8アルケニレン基およびC 2～8アルキニレン基の炭素原子は、酸素原子（—O—）、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—等）、カルボニル基（—CO—）または置換基を有していてもよい窒素原子（—NH—）〔置換基としては、(i) 置換基を有していてもよいアルキル基（前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす）、(ii) 置換基を有していてもよい炭素環基（前記「(4) 置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす）、(iii) 置換基を有していてもよい複素環基（前記「(5) 置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす）、(iv) アシル基（前記「(26) アシル基」と同じ意味を表わす）等が挙げられる。〕から選択される1～3個の基に置き換わっていてもよい。ここで「置換基を有していてもよいC 1～8アルキレン基」、「置換基を有していてもよいC 2～8アルケニレン基」および「置換基を有していてもよいC 2～8アルキニレン基」中の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基（前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、置換基を有していてもよい水酸基（前記「(6) 置換基を有していてもよい水酸基」と同じ意味を表わす）、置換基を有していてもよいアミノ基（前記「(8) 置換基を有していてもよいアミノ基」と同じ意味を表わす。）、オキソ基、置換基を有していてもよいイミノ基（例えば、C 1～6アルキルイミノ基、ヒドロキシイミノ基、C 1～6アルコキシイミノ基、シアノイミノ基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよい。また、2個の置換基が結合する主鎖の原子と一緒になって環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル等のC 3～7シクロアルキル基等）を形成してもよい。

Xによって示される「主鎖の原子数1～2のスペーサー」とは、原子が1

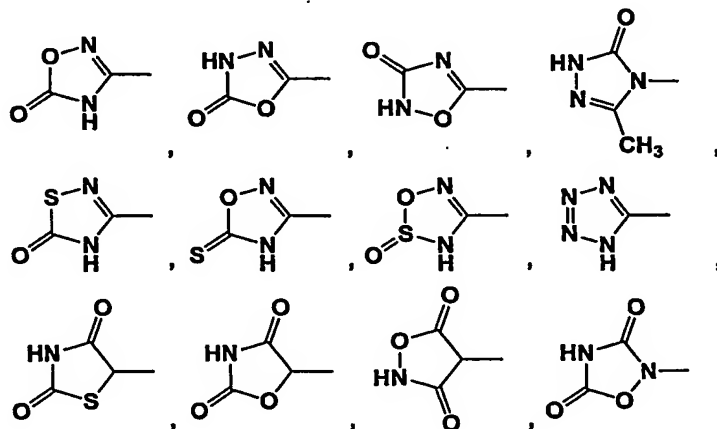
～2個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。Xによって示される「主鎖の原子数1～2のスペーサー」としては、例えば、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CONR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$  [基中、 $R^2$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。]、置換基を有していてもよいC1～2アルキレン、置換基を有していてもよいエチレン、またはアセチレン等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えば、アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等のC1～15アルキル基等）、アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-オクテニル等のC2～10アルケニル基等）、アルキニル基（例えば、エチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等のC2～10アルキニル基等）等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基とは、前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」における「置換基」と同じ意味を表わす。これらの置換基は任意の置換可能な位置に1～3個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいC1～2アルキレン」におけるC1～2アルキレンとは、メチレン、またはエチレンを表わす。「置換基を有していてもよいC1～2アルキレン」における置換基とは、前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」における「置換基」と同じ意味を表わす。これらの置換基は任意の置換可能な位置に1～3個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいエチレン」における置換基とは、前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」における「置換基」と

同じ意味を表わす。これらの置換基は任意の置換可能な位置に1～2個置換していてもよい。また、 $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい環状基」は、前記の環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

- 5 Yで示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」とは、前記Wで示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」と同じ意味を表わす。

Zで示される「酸性基」とは、例えば、エステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホ基 ( $-\text{SO}_3\text{H}$ )、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^2$ 基 ( $R^2$ は前記したものと同じ意味を表わす。)  $-\text{NHSO}_2R^2$ 基 ( $R^2$ は前記したものと同じ意味を表わす。)、ホスホノ基 ( $-\text{PO}(\text{OH})_2$ )、フェノール ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ) または脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種プレンステッド酸を表わす。「プレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば、

15



等が挙げられる。エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、例えば、遊離のカルボキシル基、アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシ

カルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC 1～6アルコキシカルボニル基等)、アリールオキシカルボニル基(例えば、フェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル等のC 6～10アリールオキシカルボニル基)、アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC 6～10アリール-C 1～4アルコキシカルボニル基等)等が挙げられる。

環A、環Bまたは環Dとして好ましくは、置換基を有していてもよいC 5～10の単環または二環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5～10員の単環または二環式複素環である。ここで「C 5～10の単環または二環式炭素環」としては、C 5～10の単環または二環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環等が挙げられ、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター2-エン環等が挙げられる。また、

「酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5～10員の単環または二環式複素環」としては、酸素原

- 子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 5～10 員の単環または二環式芳香族性複素環等が挙げられ、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾジオキソール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピ

- ラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジ  
ヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒ  
ドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジ  
ン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジ  
5 ヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、  
ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ  
トラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、  
テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ  
アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ  
10キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、  
パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア  
ジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ  
ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ  
ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ  
15ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ  
ン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒド  
ロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パ  
ーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾ  
チオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフ  
20ェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、  
テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テト  
ラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テ  
トラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ  
トラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、  
25 テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、  
テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリ

- ジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、
- 5 ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、オキサアザスピロ [2. 5] オクタン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、
- 10 チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5] デカン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジ
- 15 アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン環等が挙げられる。さらに好ましくは C 5 ~ 10 の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、5 ~ 10 員の単環式複素環である。さらに好ましい環 A としては、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、オキサゾールまたはチアゾール環等が挙げられる。
- 20 環 A は無置換であるか、置換基として、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基、ハロゲン原子および置換基を有していてもよいアルコキシ基等から任意に選択される 1 ~ 2 個の置換基を有するものが好ましい。さらに環 A の置換基として好ましくは、例えば、置換基（例えばハロゲン原子等）で置換されて
- 25 いてもよい C 1 ~ 4 アルキル基（例えば、メチル基、トリフルオロメチル基等）、置換基（例えばメチル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子等）



を有していてもよいC 5～10の単環式炭素環基、置換基（例えばメチル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子等）を有していてもよい5～10員の単環式複素環基、置換基（例えばハロゲン原子等）を有していてもよいC 1～6アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ、トリフルオロメトキシ等）から任意に選択される1～2個の置換基等が  
5 挙げられる。

さらに好ましい環Bとしては、例えば、置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジン環等が挙げられる。環Bは無置換であるか、置換基として、置換基を有していてもよいアルキル基（例えばメチル基、トリフルオロメチル基等）、ニトロ基、ハロゲン原子および置換基を有していてもよいアルコキシ基（例えばメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等）等から任意に選択される1～2個の置換基を有するものが好ましい。  
10

さらに好ましい環Dとしては、例えば、置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジン環等が挙げられる。環Dは無置換であるか、置換基として、置換基を有していてもよいアルキル基（例えばメチル基、トリフルオロメチル基等）、ニトロ基、ハロゲン原子および置換基を有していてもよいアルコキシ基（例えばメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等）等から任意に選択される1～2個の置換基を有するものが好ましい。  
15

Wで示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」として好ましくは、置換基を有していてもよいC 3～8アルキレン、C 3～8アルケニレンまたはC 3～8アルキニレンのうち1つまたは2つの炭素原子が、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、カルボニル基または置換基を有していてもよい窒素原子に置き換わっているものであり、さらに好ましくは置換基を有していてもよいブチレン基、ブテニレン基またはブチニレン基のうち1つの炭素原子が、酸素原子に置き換わっているものである。  
20  
25

Wとしてさらに好ましくは、例えば $-R^1-M-$ （式中、 $R^1$ はC 1～6の

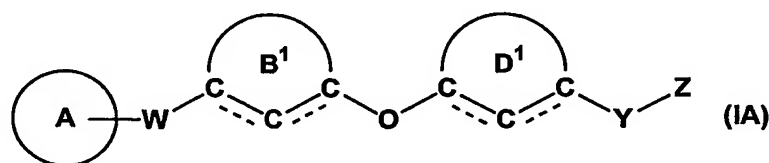
- アルキレン基、C 2～6 アルケニレン基またはC 2～6 アルキニレン基を表わし、Mは酸素原子、カルボニル基および置換基を有していてもよい窒素原子から選択される1～2個の基で形成される主鎖の原子数1～2のスペーサーを表わす。)が挙げられる。R<sup>1</sup>として好ましくは、例えばエチレン基、プロピレン基、ブチレン基、エテニレン基、プロペニレン基、エチニレン基またはプロピニレン基等が挙げられ、Mとして好ましくは、例えば—O—、—NH—、—NHCO—または—CONH—等が挙げられる。

- Xで示される「主鎖の原子数1～2のスペーサー」として好ましくは、—O—、—S—、—CO—または—CONR<sup>2</sup>—であり、さらに好ましくは、—O—または—CONR<sup>2</sup>—ある。

Yで示される結合手または「主鎖の原子数1～8のスペーサー」として好ましくは、結合手または置換基を有していてもよいC 1～2のアルキレンであり、さらに好ましくは結合手または置換基を有していてもよいメチレン基である。

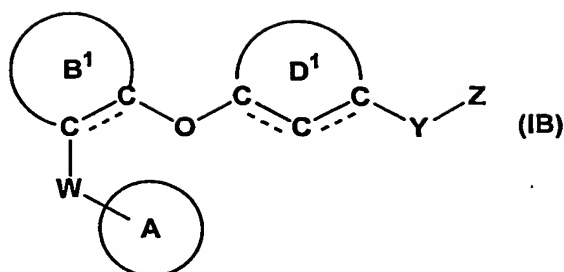
- Zで示される酸性基として好ましくは、エステル化されていてもよいカルボキシル基であり、さらに好ましくは、カルボキシル基、メトキシカルボキシル基またはエトキシカルボキシル基である。

一般式(I)で示される化合物として好ましくは、実施例で記載した化合物または以下の式で表される化合物等が挙げられる；

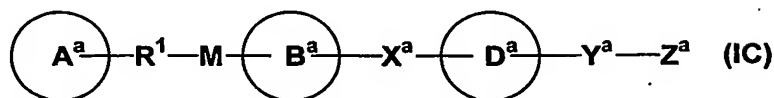


(式中、環B<sup>1</sup>および環D<sup>1</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素環を表わし、----- は単結合または二重結合を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。但し、環B<sup>1</sup>および環D<sup>1</sup>は、アレーン構造をとら

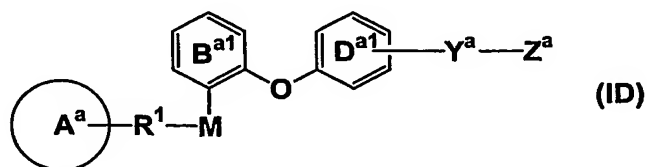
ない。)、



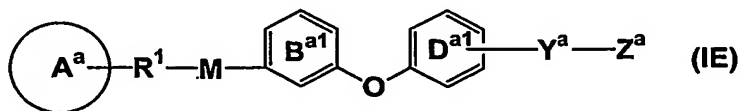
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、



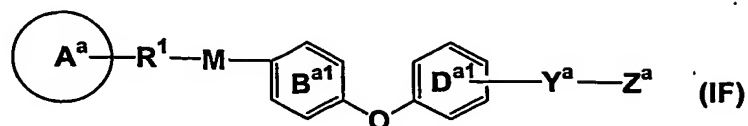
- 5 (式中、環A<sup>a</sup>、環B<sup>a</sup>および環D<sup>a</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよいC 5～10の単環または二環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5～10員の単環または二環式複素環を表わし、X<sup>a</sup>は—O—、—S—、—CO—または—CONR<sup>2</sup>—を表わし、Y<sup>a</sup>は結合手または置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、Z<sup>a</sup>はエステル化されていてもよいカルボキシル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、
- 10



(式中、環B<sup>a1</sup>および環D<sup>a1</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよいベンゼン環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、

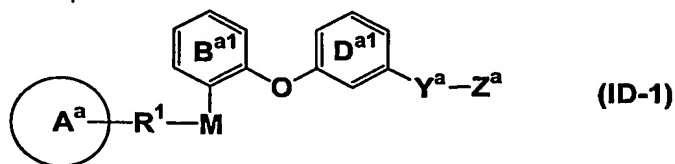


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、



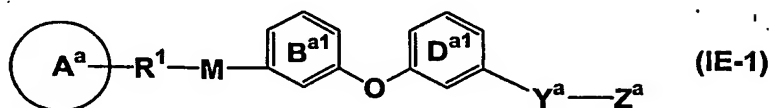
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

さらに好ましい化合物としては、

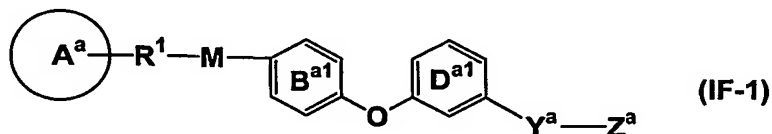


5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) 等が挙げられる。

さらに好ましい化合物として、具体的には、例えば、{4-メトキシ-3-  
 -[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-  
 -プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、{2-クロ  
 15 ル-4-メチル-3-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチ  
 ル) フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル}  
 酢酸、{2-メチル-3-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロ  
 メチル) フェニル]-2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢

- 酸、2-クロロ-4-メチル-3-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]安息香酸、3-メチル-5-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]安息香酸、{3-  
 5 -メチル-5-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸、{3-[4-メチル-2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸、{3-[2-( {(3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピニル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸、3-メチル-5-[4-メチル-2-( {(3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピニル} オキシ)フェノキシ]安息香酸、{3-メチル-5-[2-( {(3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピニル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸、{3-メチル-5-[4-メチル-2-( {(3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピニル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸、{3-メチル-5-[4-メチル-2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸、[3-(2-{ [3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニル] オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸、{2-クロロ-5-  
 20 -[2-( {(3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピニル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸、{3-[2-クロロ-6-( {(3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピニル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸、3-メチル-5-[4-メチル-2-( {(3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]-2-プロピニル} オキシ)フェノキシ]安息香酸、{3-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} アミノ)フェノキシ]フェ

- ニル} 酢酸、3-(2-{[3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ)-5-メチル安息香酸、[3-(4-メチル-2-{[3-(4-メチルフェニル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸、[3-(2-{[3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ)-5-メチルフェニル] 酢酸、[3-メチル-5-(4-メチル-2-{[3-(4-メチルフェニル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸、または{3-メチル-5-[4-メチル-2-( {3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸等、その塩またはその溶媒和物、
- 10 またはそのプロドラッグが挙げられる。

- 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異
- 15 性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

- 20 一般式(I)で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩としては薬理学的に許容される塩が好ましい。

塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

- 塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチル
- 25

アンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、本発明化合物の窒素原子が、R<sup>0</sup>基によって四級化されたものを表わす。

R<sup>0</sup>基は、C 1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わす。

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、本発明化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や

- 胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される
- 5 化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基が
- 10 アシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化
- 15 された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シ
- 20 クロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻「分子設計」163~198 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) で
- 25 示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式 (I) で示



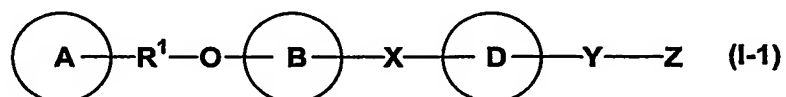
される化合物は同位元素（例えば $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等）等で標識されていてもよい。

本発明のPPARアゴニスト・アンタゴニストには、すべての作用様式のもの、すなわちPPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\alpha + \gamma$ 、 $\alpha + \delta$ 、 $\gamma + \delta$ および $\alpha + \gamma + \delta$ アゴニスト・アンタゴニストが包含される。また、本発明の好ましい作用様式は、PPAR $\delta$ アゴニストである。

#### [本発明化合物の製造方法]

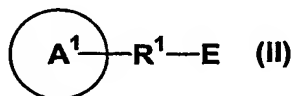
一般式（I）で示される本発明化合物は、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式（I）の塩として記載したものが用いられる。

一般式（I）で示される本発明化合物のうちWが $-\text{R}^1-\text{M}-$ であり、Mが $-\text{O}-$ で示される化合物、すなわち一般式（I-1）



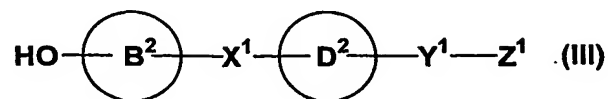
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の（A）または（B）で示される方法によって製造することができる。

（A） 一般式（I-1）で示される化合物は一般式（II）

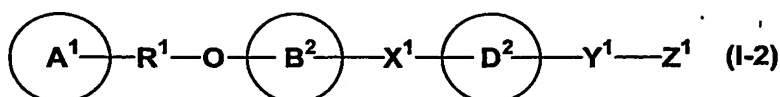


（式中、環 $\text{A}^1$ は環Aと同じ意味を表わすが、環 $\text{A}^1$ によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要

な場合には保護されているものとし、Eはハロゲン原子または脱離基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)



- 5 (式中、環 $\text{B}^2$ 、 $\text{X}^1$ 、環 $\text{D}^2$ 、 $\text{Y}^1$ および $\text{Z}^1$ は環B、X、環D、YおよびZと同じ意味を表わすが、環 $\text{B}^2$ 、 $\text{X}^1$ 、環 $\text{D}^2$ 、 $\text{Y}^1$ および $\text{Z}^1$ によって表される基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物をエーテル化反応に付し、一般式 (I-2)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を得、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

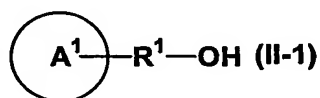
- このエーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル t-ブチル エーテル等) 中、塩基 (例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、例えば、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属のアルコキシ
- 15 イド、例えば金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属等の無機塩基、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N, N-ジメチルアニリン、ピ
- 20

- リジン、ルチジン、コリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類、DBU(1,8-ジアザビスクロ[5,4,0]ウンデセン-7)等の有機塩基等、アルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)もしくは炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、その水溶液またはこれらの混合物等の存在下、0~100℃で反応させることにより行なわれる。

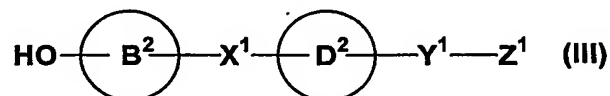
本明細書中、Eで示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

- 10 本明細書中、Eで示される脱離基としては、例えばメタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基、ジフェニルホスホノキシ基、ジエチルホスホノキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、ナフタレンスルホニルオキシ基、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ基、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、o-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

(B) 一般式(I-1)で示される化合物は一般式(II-1)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、  
20 一般式(III)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を光延反応に付し、前記一般式(I-2)で示される化合物を得、さらに必要に

応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することもできる。

この光延反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' -（アゾジカルボニル）ジピペリジン、1, 1' -アゾビス（N, N-ジメチルホルムアミド）等）およびホスフィン化合物（例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、0 ~ 60℃で反応させることにより行なわれる。

10 保護基の脱保護反応は公知であり、カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、（１）アルカリ加水分解、（２）酸性条件下における脱保護反応、（３）加水素分解による脱保護反応、（４）シリル基の脱保護反応、（５）金属を用いた脱保護反応、（６）金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

15 これらの方法を具体的に説明すると、

（１）アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0 ~ 100℃の温度で行なわれる。

（２）酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、

臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（例えば、エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

- (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

- (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（例えば、トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム

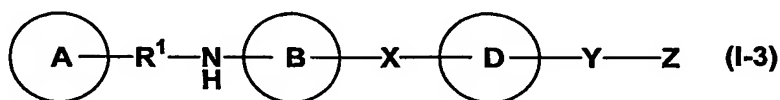
(O)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

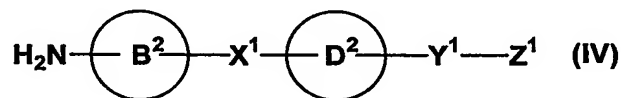
カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、  
10 t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、  
p-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロ  
15 ピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEOS)基、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル  
20 (Troc)基等が挙げられる。アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチルー1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、ベンジル  
25 オキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。チオール基の保護基としては、例えば、ベンジル

- 基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロ  
 ピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げら  
 れる。カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基として  
 は、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定さ  
 5 れない。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち W が  $-R^1-M-$  であり、M が  
 $-NH-$  で示される化合物、すなわち一般式 (I-3)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
 10 一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を下  
 記の反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより  
 製造することができる。

- 15 この反応は公知であり、例えば有機溶媒 (例えばテトラヒドロフラン、ジ  
 メチルホルムアミド、ジオキサン等) 中、塩基 (例えば、水素化ナトリウム、  
 水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸  
 ナトリウム、炭酸セシウム等) を用いて、 $0^\circ\text{C}$  ~ 還流温度で行われる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

- 20 また、一般式 (I-3) で示される化合物は、一般式 (II-1) で示される  
 化合物と、一般式 (IV) で示される化合物を下記の反応に付し、さらに必要  
 に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

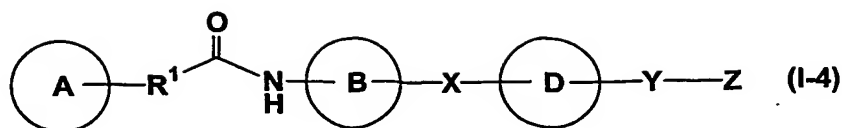
この反応は公知であり、例えば有機溶媒 (例えばベンゼン、アセトニトリ

ル、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ジオキサン、ヘキサメチルホスホルアミド等) 中、パラジウム触媒 (例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、パラジウム (II) アセチルアセトナート、ジクロロビス (アセトニトリル) パラジウム (II) 等)、およびチタン触媒 (例えば、チタン (IV) イソプロポキシド、チタン (IV) エトキシド、チタン (IV) N-プロポキシド、テトラ-n-ブチル オルトチタナート、四塩化チタン (IV)、チタン (IV) メトキシド、チタン (IV) ビス (アセチルアセトナート) ジイソプロポキシド、クロロチタニウム トリイソプロポキシド等) の存在下、脱水剤 (例えば、モレキュラーシーブス (例えばMS 4 Å、MS 3 Å等)、シリカゲル、活性アルミナ、硫酸マグネシウム等) の存在下または非存在下、ホスフィン化合物 (例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン、ビス (ジフェニルホスフィノ) メタン、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、1, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン、トリフェニル フォスファイト、トリス (4-クロロフェニル) ホスフィン、トリス (4-フルオロフェニル) ホスフィン、トリス (4-メチルフェニル) ホスフィン)、トリス (4-メトキシフェニル) ホスフィン、トリ-m-トリルホスフィン、トリス (2, 6-ジメトキシフェニル) ホスフィン、トリス (2, 4, 6-トリメトキシフェニル) ホスフィン等) の存在下または非存在下、0℃～還流温度で行われる。

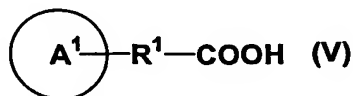
保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうちWが $-R^1-M-$ であり、Mが $-CONH-$ で示される化合物、すなわち一般式 (I-4)





(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
一般式 (V)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (IV) で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて  
保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、  
10 (2) 混合酸無水物を用いる方法、  
(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロ  
ロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中  
15 または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロラ  
イド等) と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (ピ  
リジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、  
ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、アミンと有機溶媒 (クロロホル  
ム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、  
20  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライ  
ドを有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、アルカリ水溶液 (重  
曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、アミンと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応  
させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハ  
5 ライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、  
または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

10 (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、  
15 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）、等）を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃  
20 で反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物、  
25 その他の出発原料または試薬として用いる化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、実施例に記載された方法、または Comprehensive

Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることにより容易に製造することができる。

5 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

10

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

15

#### [薬理活性]

実施例記載以外の薬理試験、特に動物を用いたインビボ測定実験として、例えば、以下に示す方法がある。以下に示す方法により本発明化合物の血糖および血中脂質の低下作用を測定することができる。

20 血糖および血中脂質の低下作用（1）：

KKAy/Ta Jcl マウスの体重および血糖値を測定し、血糖値を指標に群分けを行ない、割り付ける。翌日以降6日間、本発明化合物を含む飼料、もしくは粉末飼料を与えて飼育する。反復投与後、体重と摂餌量を測定し、平均摂餌量から投与用量を換算する。また、血糖値、血漿中TG値に加えて、血中インスリン・遊離脂肪酸（NEFA）、およびGOT・GPTを測定する。

25

KKAy/Ta マウスにおける飽食時の血糖、血中インスリン、NEFA値ある

いは血漿中TG値の低下作用は糖尿病、高脂血症、動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。

血糖および血中脂質の低下作用（２）：

- 5 Zucker fa/fa ラット（系統名 Crj- [ZUC] -fa/fa）、および正常対照動物 lean ラット（系統名 Crj- [ZUC] -lean）の体重および血糖・NEFA・TG、並びに HbA1c 濃度を測定する。この中で HbA1c 値および体重を指標にして群分けし、翌日以降、本発明化合物を反復経口投与する。なお、対照群については媒体を投与する。

- 10 反復投与開始後、平均摂餌量を算出し、血糖・NEFA・TG、並びに HbA1c 濃度を測定する。また、経口糖負荷試験（OGTT）を実施し、耐糖能改善作用を評価する。OGTTは、その前日より絶食とし、翌日、グルコース液 2 g / 5 mL / kg を負荷後、60分および120分後の血糖値および、血中インスリン・NEFA・TG、GOT、GPT並びに肝湿重量を測定する。

- 15 Zucker fa/fa ラットにおける飽食時の血糖、血中インスリン、NEFA、HbA1c 値あるいは血漿中TG値の低下作用は糖尿病や高脂血症や動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。また、OGTTにおける空腹時血糖値の低下や耐糖能改善作用は糖尿病の予防および／または治療剤としての可能性を示唆する。

血糖および血中脂質の低下作用（３）：

- 20 カニクイザルを試験実施施設にてさらに施設検疫および馴化する。動物の体重を測定し、群分けを行ない媒体あるいは本発明化合物 3 ~ 100 mg / kg / day を含む薬液を栄養カテーテルおよび注射筒を用いて1日1回、反復経鼻胃内投与する。投与後、採血し、上述の血液学的検査（赤血球数・ヘマトクリット・血色素量・血小板数・白血球数の測定）および血液化学的  
25 検査（GOT・GPT・アルカリフォスファターゼ・総蛋白質・尿中窒素・クレアチニン・クレアチニンキナーゼ・総ビリルビン・血糖・TC・HDL・

LDL・TGの測定)をする。また、本発明化合物の投与開始前、投与開始後14日目の投与後、1、2、4時間および給餌(1時間の摂取時間)後、1、2、3時間に採血し、血糖・TC・HDL・LDL・TGを測定する。

- 5 正常カニクイザルにおける空腹時血漿TG値、TC値並びにLDL値の低下作用は高脂血症や動脈硬化症等の予防および/または治療剤としての可能性を示唆するものである。同様に、食餌負荷後のTG上昇を抑制する点においてもこれは確認される。また、食餌負荷後の血糖上昇を抑制する点は糖尿病の予防および/または治療剤としての可能性を示唆する。加えて、他の血液生化学的なパラメーターから毒性変化の有無が併せて評価できる。

#### 10 [毒性]

一般式(I)で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

#### [医薬品への適用]

- 一般式(I)で示される本発明化合物またはその塩は、PPAR $\delta$ アゴニ  
15 スト作用を有しており、例えば、HDLコレステロール上昇作用、LDLクリアランス増加作用や脂質、特にコレステロールの搬出促進作用および逆転送促進作用、マクロファージの泡沫化抑制作用、コレステロール生合成阻害作用を有していることから、例えば、糖・脂質代謝異常疾患(例えば、糖尿病、高脂血症(高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高TG血症等)、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム  
20 等)、高血圧、循環器系疾患、皮膚炎症性疾患等の予防および/または治療剤としての応用が期待される。

- 一般式(I)で示される化合物またはその塩は、(1)その化合物の予防および/または治療効果の補完および/または増強、(2)その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および/または(3)その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。  
25

一般式 (I) で示される化合物またはその塩と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I) で示される化合物またはその塩を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される化合物またはその塩を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっているともよい。

他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド (DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明化合物 1 重量部に対し、他の薬剤を 0.01 乃至 100 重量部用いればよい。他の薬剤は任意の 2 種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、一般式 (I) で示される化合物またはその塩の脂質低下作用の補完および／または増強のための他の薬剤、すなわち脂質改善薬としては、例えば、MT P (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) 阻害薬、HMG-C o A還元酵素阻害薬、スクアレンシンセターゼ阻害薬、フィブラート系薬剤 (フィブリン酸誘導体)、ACAT (アシルC o A : コレステロール O-アシ

- ルトランスフェラーゼ) 阻害薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸収阻害薬、回腸 $\text{Na}^+$ /胆汁酸共輸送体(ileal  $\text{Na}^+$ /bile acid transporter; IBAT) 阻害薬、LDL受容体活性化薬・発現増強薬、腓リパーゼ阻害薬、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、コレステロールエステル
- 5 転送蛋白(CE TP) 阻害薬、その他の抗高コレステロール血症治療薬等が挙げられる。

- MTP阻害薬としては、例えば、BMS-201038、BMS-212122、BMS-200150、GW-328713、R-103757等が挙げられる。HMG-CoA還元酵素阻害剤としては、アトルバスタチン、
- 10 フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン等が挙げられる。ACAT阻害剤としては、F-12511、F-1394、CI-1011、メリナミド等が挙げられる。
- スクアレンシンセターゼ阻害剤としては、TAK-475等が挙げられる。
- フィブラート系製剤としては、ゲムフィプロジル、クロフィブラート、ベザ
- 15 フィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、シンフィブラート等が挙げられる。ACAT阻害薬としては、例えば、CI-1011、FCE27677、RP73163等が挙げられる。コレステロール吸収阻害薬としては、例えば、エゼチマイブ、ソイステロール等が挙げられる。胆汁酸吸収阻害薬として、例えば、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチミ
- 20 ド等が挙げられる。LDL受容体活性化薬・発現増強薬としては、例えば、MD-700、LY295427等が挙げられる。腓リパーゼ阻害薬としては、例えば、オーリスタット等が挙げられる。フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用した場合に、時折、横紋筋融解症が伴うことが知られており、腎不全患者や腎機能の低下した患者には禁忌となっている。
- 25 本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと上述の脂質改善剤との併用においては、横紋筋融解症が発生することなく脂質代

謝異常を是正できる可能性がある。本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと併用する併用薬として好ましくは、HMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系薬剤（フィブリン酸誘導体）、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸収阻害薬、膵リパーゼ阻害薬、ニコチン酸  
5 製剤である。

一般式（I）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの血糖低下作用の補完および／または増強、そして糖尿病合併症治療の効果増強の為の他の薬剤、すなわち糖尿病治療薬としては、例えば、スルフォニル尿素系血糖低下薬、ビグアナイド系製剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ  
10 阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、DPP（ジペプチジルペプチダーゼ）4阻害薬、GLP-1作動薬、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬、その他の糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬等と併用することが考えられる。

スルフォニル尿素系血糖低下薬としては、例えば、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。ビグアナイド系製薬としては、例えば、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォルミン等が挙げられる。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース等が挙げられる。速効型インスリン分泌促進薬としては、例えば、ナテ  
20 グリニド、レパグリニド等が挙げられる。DPP4阻害薬としては、例えば、NVP-DPP728A等が挙げられる。GLP-1作動薬としては例えば、エキセンディン（exendin）4が挙げられる。 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-210285、CP-331679、KUL-1248、LY-362884、L-750335、CP-3316  
25 48等が挙げられる。糖尿病合併症治療薬としては、例えば、エパルレスタット、ゼナレスタット、フィダレスタット、ゾボルレスタット、AS-32



01、SG-210等が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの抗肥満作用の補完および／または増強の効果増強の為の他の薬剤、すなわち抗肥満薬としては、例えば、食欲抑制薬、腓リパーゼ阻害薬、  
5  $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬、セロトニン・ノルエピネフリン・ドパミン再取込阻害薬等と併用することが考えられる。食欲抑制薬としては、例えば、レプチン、マジンドール、アンフェタミン、メタンフェタミン等が挙げられる。腓リパーゼ阻害薬としては、オーリスタット等が挙げられる。 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-210  
10 285、CP-331679、KUL-1248、LY-362884、L-750335、CP-331648等が挙げられる。セロトニン・ノルエピネフリン・ドパミン再取込阻害薬としては、例えば、シブトラミン等が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはその  
15 プロドラッグと他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。  
20

一般式(I)で示される本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、または一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与さ  
25 れる。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異

なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 mg から 1000mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、1 mg から 100 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- 5      もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、または一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。
- 10

- 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル
- 15

- このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル
- 20
- 25
- ロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与の中で、外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。

さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

5      ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

15      クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレシアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

25      湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、

グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 5 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保
- 10 存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。
- 15

- 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、US2,868,691号および同3,095,355号に詳しく記載されている。
- 20

- 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリ
- 25 コール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補

- 助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

- 10 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カルボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- 25 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定される

ものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRは<sup>1</sup>H NMRの測定値であり、NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

- 5 本発明化合物について本明細書中で用いた命名は、IUPACの規則に準じた方法または一般的にIUPACの規則の命名を発生させるコンピュータ化されたシステム、ACD/Name (登録商標、Advanced Chemistry Development Inc. 社製) またはACD/Name パッチ (登録商標、Advanced Chemistry Development Inc. 社製) に基づいて行った。

10 実施例1：メチル 3- [3- (メトキシメトキシ) フェノキシ] ベンゾエート

- [3- (メトキシメトキシ) フェニル] ボロン酸 (597 mg)、メチル 3-ヒドロキシメチルベンゾエート (152 mg) のジクロロメタン (12 mL) 溶液にモレキュラーシーブス (38 mg)、酢酸銅 (200 mg) を  
15 加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた後、セライト (商品名) をろ過した。ろ液を混合溶媒 (飽和炭酸水素ナトリウム水溶液：飽和アンモニア水=4：1)、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1) で精製し、下記の物性値を有  
20 する標題化合物 (320 mg) を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.71 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1)。

実施例2：メチル 3- (3-ヒドロキシフェノキシ) ベンゾエート

- 実施例1で製造した化合物 (320 mg) を4N 塩化水素/ジオキサン (8 mL) 溶液に溶解し、室温で20分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、  
25 得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (200 mg) を得

た。

TLC : Rf 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.78, 7.67, 7.41, 7.22, 7.19, 6.60, 6.57, 6.50, 5.18, 3.90。

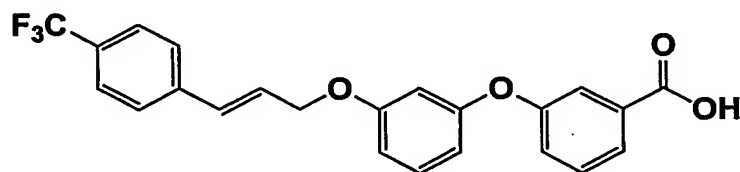
実施例 3 : メチル 3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメ  
5 チル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] ベンゾ  
エート

実施例 2 で製造した化合物 (188 mg)、1- [ (1E) - 3-ブromo  
-1-プロペン-1-イル] -4- (トリフルオロメチル) ベンゼン (20  
4 mg) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にジイソプロピルエチルア  
10 ミン (0.12 mL) および炭酸カリウム (117 mg) を加えて室温で 2.5 時間  
攪拌した。反応混合物に水を加えて混合溶媒 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 :  
2) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナト  
リウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、下記の物性値を有する  
15 標題化合物 (236 mg) を得た。

TLC : Rf 0.70 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.79, 7.67, 7.58, 7.49, 7.40, 7.30-7.21, 6.81-6.71, 6.66-6.61,  
6.48, 4.70, 3.89。

実施例 4 : 3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フ  
20 エニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸



実施例 3 で製造した化合物 (196 mg) のメタノール (2.2 mL) 溶液に  
2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 mL) およびメタノール (4.4 mL) を加え



- て60℃で2時間撹拌した。反応混合物を冷却し、2N塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた粗結晶を混合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で洗浄した後、ろ取、乾燥することにより下記の物性値を有する標題化合物（150mg）を得た。

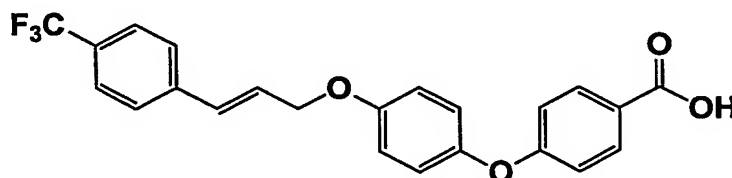
TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (ジクロロメタン：メタノール＝19：1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.76, 6.75-6.60, 6.89-6.80, 7.38-7.27, 7.44, 7.50, 7.74-7.65, 13.12。

実施例5 (1) ～ 5 (33) :

- 10 実施例2で製造した化合物の代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例3→実施例4と同様の目的の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例5 (1) : 4- [4- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸



15

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ジクロロメタン：メタノール＝19：1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.78, 6.70, 6.87, 6.95, 7.13-7.05, 7.75-7.66, 7.91, 12.75。

- 実施例5 (2) : { 3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル } 酢酸

20

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ジクロロメタン：メタノール＝19：1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.55, 4.74, 6.56, 6.73-6.60, 6.83-6.75, 6.88, 6.94, 7.03, 7.34-7.24, 7.69, 12.36。

実施例 5 (3) : { 4 - [ 4 - ( { (2 E) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : Rf 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.52, 4.75, 6.69, 6.86, 6.91-6.84, 7.01-6.95, 7.06-7.00, 7.21, 12.29。

実施例 5 (4) : 4-フルオロ-3-[3-( { (2 E) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

10 TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.76, 6.75-6.58, 6.88-6.80, 7.32, 7.50, 7.56, 7.72-7.66, 7.77, 13.17。

実施例 5 (5) : 2-メチル-3-[3-( { (2 E) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

15

TLC : Rf 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.34, 4.73, 6.42, 6.53, 6.65, 6.74, 6.82, 7.13, 7.26, 7.29, 7.62, 7.68, 13.04。

実施例 5 (6)

20 4-メチル-3-[3-( { (2 E) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.25, 4.75, 6.52, 6.71-6.59, 6.87-6.77, 7.29, 7.34, 7.42, 7.65, 7.68, 12.96。

25 実施例 5 (7) : 4-[3-( { (2 E) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R f 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  4.77, 6.73-6.50, 6.76, 6.91-6.79, 7.03, 7.35, 7.68, 7.92, 12.81。

- 5 実施例 5 (8) : {4-メトキシ-3-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : R f 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.49, 3.70, 4.71, 6.39, 6.46, 6.69-6.59, 6.81, 6.95, 7.10-7.05, 7.20, 7.69, 12.26。

- 10 実施例 5 (9) : {4-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : R f 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.54, 4.74, 6.54, 6.71-6.60, 6.86-6.76, 6.96, 7.31-7.20, 7.68, 12.32。

実施例 5 (10) : {2-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : R f 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.56, 4.72, 6.50, 6.55, 6.65, 6.75, 6.90-6.77, 7.11, 7.27-7.20, 7.35, 7.68, 12.26。

実施例 5 (11) : {4-メチル-3-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸 ナトリウム塩

- 25 TLC : R f 0.23 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.06, 3.14, 4.72, 6.43-6.48, 6.60-6.69, 6.82, 6.96, 7.10, 7.21,

7.68。

実施例 5 (12) : {3-メチル-5-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

5 TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.28, 3.55, 4.67, 6.46, 6.59-6.62, 6.68-6.76, 6.83, 7.20-7.23, 7.47, 7.57。

実施例 5 (13) : {2-メチル-3-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

10

TLC : Rf 0.31 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.06, 3.65, 4.72, 6.41, 6.48, 6.74-6.59, 6.87-6.76, 7.06, 7.14, 7.24, 7.68, 12.36。

実施例 5 (14) : {4-クロロ-3-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

15

TLC : Rf 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.56, 4.74, 6.49, 6.58, 6.66, 6.87-6.75, 7.05, 7.11, 7.28, 7.51, 7.69, 12.39。

20 実施例 5 (15) : {2-クロロ-4-メチル-3-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : Rf 0.48 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.08, 3.71, 4.71, 6.31, 6.37, 6.72-6.58, 6.80, 7.28-7.18, 7.68, 12.44。

25

実施例 5 (16) : (2E)-3-{3-[3-( {(2E)-3-[4-

(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} アクリル酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.75, 6.51, 6.58, 6.71-6.59, 6.87-6.78, 7.03, 7.30, 7.43-7.36,

5 7.47, 7.56, 7.68, 12.42。

実施例 5 (17) : 3- { 3- [ 3- ( { (2E) - 3- [ 4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} プロパン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.6-2.48, 2.79, 4.74, 6.54, 6.72-6.60, 6.87-6.74, 6.91, 7.00, 7.31-7.23, 7.70, 12.11。

実施例 5 (18) : { 2-フルオロ-5- [ 3- ( { (2E) - 3- [ 4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸 ナトリウム塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.19, 4.73, 6.85-6.49, 7.05-6.99, 7.25, 7.66。

実施例 5 (19) : { 4-フルオロ-3- [ 3- ( { (2E) - 3- [ 4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸 ナトリウム塩

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.19, 4.73, 6.49, 6.85-6.58, 7.27-7.03, 7.68。

実施例 5 (20) : { 3- [ 4- ( { (2E) - 3- [ 4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.53, 4.75, 6.69, 6.78, 6.90-6.80, 6.97, 7.07-6.97, 7.26,

7.75-7.65, 12.31。

実施例 5 (2 1) : { 2 - [ 4 - ( { ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( トリフルオロ  
メチル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - イル } オキシ ) フェノキシ ] フェ  
ニル } 酢酸

- 5 TLC : R f 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 1 9 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.60, 4.74, 6.74-6.64, 6.95-6.82, 7.07-6.97, 7.21, 7.31, 7.70,  
12.23。

実施例 5 (2 2) : { 3 - [ 2 - メチル - 5 - ( { ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( ト  
リフルオロメチル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - イル } オキシ ) フェノ  
10 キシ ] フェニル } 酢酸

TLC : R f 0.63 (ジクロロメタン : メタノール = 1 9 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.07, 3.53, 4.68, 6.53, 6.62, 6.86-6.72, 6.96, 7.22, 7.24,  
7.67, 12.32。

- 実施例 5 (2 3) : { 3 - メトキシ - 5 - [ 3 - ( { ( 2 E ) - 3 - [ 4 -  
15 ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - イル } オキシ ) フェ  
ノキシ ] フェニル } 酢酸 ナトリウム塩

TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.09, 3.67, 4.74, 6.32, 6.45, 6.86-6.64, 7.26, 7.69。

- 実施例 5 (2 4) : { 2 - ( トリフルオロメチル ) - 5 - [ 3 - ( { ( 2 E )  
20 - 3 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - イル }  
オキシ ) フェノキシ ] フェニル } 酢酸

TLC : R f 0.36 (ジクロロメタン : メタノール = 1 9 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.74, 4.77, 6.72-6.62, 6.92-6.76, 6.97, 7.16, 7.37, 7.62, 7.69,  
12.51。

- 25 実施例 5 (2 5) : { 3 - [ 2 - ( { ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( トリフルオロ  
メチル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - イル } オキシ ) フェノキシ ] フェ

ニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.57, 4.70, 6.31, 6.50, 6.89-6.85, 7.00-6.94, 7.05, 7.16-7.11, 7.25, 7.35, 7.52。

- 5 実施例 5 (26) : {2-メチル-3-[2-メチル-5-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.09, 2.14, 3.64, 4.63, 6.23, 6.58, 6.72-6.63, 6.74, 6.99, 7.07, 7.19, 7.73-7.60, 12.38。

実施例 5 (27) : {4-メチル-3-[2-メチル-5-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.13, 2.15, 3.46, 4.64, 6.28, 6.60, 6.73-6.65, 6.75, 6.93, 7.20, 7.69-7.61, 12.25。

実施例 5 (28) : {2-フルオロ-3-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

- 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.74, 4.68, 6.46, 6.60-6.57, 6.76-6.67, 7.06-6.90, 7.25-7.20, 7.48, 7.57。

- 25 実施例 5 (29) : {4-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.59, 4.72, 6.34, 6.54, 6.94-6.90, 6.99-6.96, 7.06-7.03, 7.21-7.10, 7.37, 7.54。

実施例 5 (30) : 3, 4-ジメトキシ-5-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ)

5 フェノキシ] 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.74, 3.87, 4.75, 6.52, 6.71-6.60, 6.87-6.75, 7.13, 7.27, 7.39, 7.70-7.65, 13.03。

10 実施例 5 (31) : {3, 4-ジメトキシ-5-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.49, 3.61, 3.79, 4.72, 6.47, 6.58-6.52, 6.64, 7.74-7.66, 7.23, 7.6, 12.31。

15 実施例 5 (32) : [3-(3-{3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.08-1.95, 2.86-2.75, 3.56, 3.94, 6.57-6.50, 6.69, 6.88, 6.93, 7.03, 7.25, 7.31, 7.45, 7.62, 12.27。

20 実施例 5 (33) : 2-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

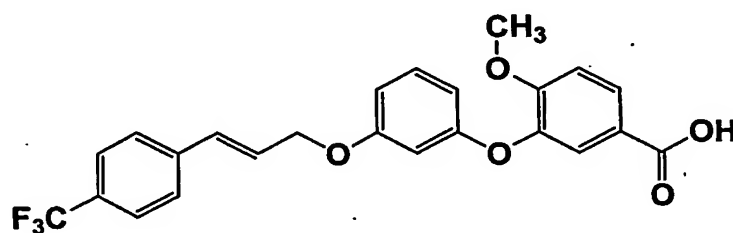
25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  4.73, 6.45, 6.54, 6.65, 6.74, 6.82, 7.02, 7.30-7.21, 7.53, 7.68, 7.82, 12.85。

実施例 6 (1) ~ 6 (40) :



- 実施例 2 で製造した化合物またはその代わりに相当するアルコール誘導体、および 1 - [ (1 E) - 3 - プロモ - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンまたはその代わりに相当するハライド誘導体を用いて、実施例 3 → 実施例 4 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本
- 5 発明化合物を得た。

実施例 6 (1) : 4 - メトキシ - 3 - [ 3 - ( { (2 E) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロペニル } オキシ) フェノキシ] 安息香酸



- 10 TLC : R f 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.82, 4.73, 6.45, 6.55, 6.65, 6.74, 6.82, 7.28-7.21, 7.46, 7.68, 7.79, 12.80.

- 実施例 6 (2) : 3, 4 - ジメトキシ - 5 - [ 3 - ( { (2 E) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロペニル } オキシ) フェノキシ] 安息香酸
- 15 シ] 安息香酸

TLC : R f 0.36 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.74, 3.87, 4.75, 6.52, 6.58-6.72, 6.74-6.89, 7.13, 7.27, 7.39, 7.68, 13.03.

- 実施例 6 (3) : { 3, 4 - ジメトキシ - 5 - [ 3 - ( { (2 E) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロペニル } オキシ) フェノキシ] フェニル } 酢酸
- 20

TLC : R f 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.49, 3.61, 3.79, 4.72, 6.47, 6.51-6.59, 6.58-6.75, 6.76-6.89, 7.23, 7.68, 12.31。

実施例 6 (4) : [3- (3- {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 9) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.08-1.95, 2.86-2.75, 3.56, 3.94, 6.57-6.50, 6.69, 6.88, 6.93, 7.03, 7.25, 7.31, 7.45, 7.62, 12.27。

実施例 6 (5) : 2- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 9) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4.73, 6.45, 6.54, 6.65, 6.74, 6.82, 7.02, 7.30-7.21, 7.53, 7.68, 7.82, 12.85。

実施例 6 (6) : 2, 4-ジメトキシ-3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

15

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 9) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.68, 3.76, 4.71, 6.34, 6.41, 6.70-6.59, 6.81, 7.01, 7.18, 7.73-7.66, 12.67。

実施例 6 (7) : { 2, 4-ジメトキシ-3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] フェニル } 酢酸

20

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 9) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.49, 3.65, 3.67, 4.70, 6.41-6.32, 6.69-6.58, 6.80, 6.85, 7.09, 7.17, 7.68, 12.21。

25 実施例 6 (8) : [3- (3- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.08, 3.52, 4.11, 6.53-6.61, 6.84-6.96, 7.13-7.22, 7.34, 7.53。

実施例 6 (9) : [2-メチル-3-(3-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェノキシ)フェニル]酢酸

5 TLC : R f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.12-1.95, 2.80, 3.66, 3.92, 6.42-6.36, 6.63, 6.84, 7.06, 7.24-7.13, 7.44, 7.62, 12.35。

実施例 6 (10) : [2-フルオロ-3-(3-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェノキシ)フェニル]酢酸

10 TLC : R f 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.07-1.96, 2.80, 3.67, 3.94, 6.53-6.46, 6.68, 7.18-7.03, 7.24, 7.45, 7.63, 12.50。

実施例 6 (11) : {3-[3-(2-フェニルエトキシ)フェノキシ]フェニル}酢酸

15 TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.07, 3.61, 4.13, 6.56-6.67, 6.89-6.95, 7.01, 7.17-7.33。

実施例 6 (12) : {3-[3-(3-フェニルプロポキシ)フェノキシ]フェニル}酢酸

TLC : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.03-2.12, 2.76-2.81, 3.61, 3.92, 6.56-6.59, 6.63-6.66, 6.91-6.95, 7.01, 7.16-7.30。

実施例 6 (13) : {3-[3-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]フェニル}酢酸

TLC : R f 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.76-1.82, 2.64-2.69, 3.61, 3.90-3.94, 6.55-6.56, 6.62-6.66, 6.90-6.96, 6.99-7.02, 7.14-7.30。

- 実施例 6 (14) : {3-[3-(ベンジルオキシ)フェノキシ]フェニル}酢酸  
TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.60, 5.01, 6.58-6.62, 6.64, 6.73, 6.90-6.96, 7.01, 7.19-7.42。
- 5 実施例 6 (15) : [3-(3-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェノキシ)フェニル]酢酸  
TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.60, 5.07, 6.59-6.63, 6.70, 6.90, 6.95, 7.01, 7.21, 7.27, 7.51, 7.62。
- 10 実施例 6 (16) : [3-(3-{[(2E)-3-フェニル-2-プロペニル]オキシ}フェノキシ)フェニル]酢酸  
TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.60, 4.65, 6.37, 6.58-6.63, 6.67-6.72, 6.91-6.96, 7.01, 7.20-7.41。
- 15 実施例 6 (17) : 3-[3-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]安息香酸  
TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.79-1.81, 2.67, 3.93, 6.57-6.60, 6.66-6.69, 7.14-7.29, 7.42, 7.73, 7.84。
- 20 実施例 6 (18) : 2-(3-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェノキシ)安息香酸  
TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.06-2.14, 2.86, 3.94, 6.64-6.67, 6.75, 6.90, 7.20, 7.25-7.32, 7.45-7.55, 8.16。
- 25 実施例 6 (19) : 3-[3-(3-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}フェノキシ)フェニル]プロパン酸

TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.65, 2.92, 3.12, 4.15, 6.54-6.64, 6.83-6.86, 6.95, 7.17-7.27, 7.38, 7.55.

- 5 実施例 6 (20) : 4-メトキシ-2-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R f 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.74, 4.73, 6.45, 6.55-6.50, 6.65, 6.73, 6.82, 6.85, 7.24, 7.68, 7.86, 12.48.

- 10 実施例 6 (21) : 2-[3-( {(2E)-3-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  4.76, 6.46, 6.55, 6.75, 6.81-6.85, 7.03, 7.22-7.29, 7.54, 7.82, 7.85, 8.19, 8.85, 12.86.

実施例 6 (22) : 2-[3-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  5.05, 6.50, 6.61, 6.78, 7.03, 7.26, 7.28, 7.52, 7.63, 7.74, 7.82, 12.86.

実施例 6 (23) : 2-(3-{ [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェノキシ) 安息香酸

TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.10, 6.69-6.73, 6.82-6.88, 7.22, 7.29-7.35, 7.46, 7.51, 7.63, 8.18.

実施例 6 (24) : 2-[3-(3-フェニルプロポキシ) フェノキシ] 安

## 息香酸

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.04-2.15, 2.77-2.82, 3.95, 6.64, 6.67, 6.78, 6.90, 7.16-7.32, 7.48, 8.19.

- 5 実施例 6 (25) : 5-メチル-2-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.64 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.32, 4.71, 6.41, 6.49, 6.73-6.58, 6.81, 6.94, 7.22, 7.33, 7.62, 7.68, 12.78.

実施例 6 (26) : 2-[3-(ベンジルオキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  5.05, 6.99-6.74, 6.85-6.90, 7.19-7.50, 8.20.

- 15 実施例 6 (27) : 2-(3-{ [(2E)-3-フェニル-2-プロペニル] オキシ} フェノキシ) 安息香酸

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  4.68, 6.37, 6.68-6.73, 6.82-6.86, 6.89, 7.20, 7.25-7.46, 8.19.

実施例 6 (28) : 2-(3-{ [(2E)-3-(1, 1'-ビフェニル-4-イル)-2-プロペニル] オキシ} フェノキシ) 安息香酸

- 20 TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  4.70, 6.44-6.56, 6.72-6.80, 7.01, 7.21-7.27, 7.32-7.37, 7.42-7.56, 7.63-7.68, 7.80.

実施例 6 (29) : 2-(3-{ 2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] エトキシ} フェノキシ) 安息香酸

- 25 TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.14, 4.18, 6.63, 6.67, 6.76, 6.89, 7.21, 7.26-7.31, 7.39,

7.48, 7.57, 8.17。

実施例 6 (30) : 2- [3- (2-フェニルエトキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.09, 4.16, 6.64-6.69, 6.78, 6.88, 7.18-7.34, 7.44-7.50, 8.19。

実施例 6 (31) : 2- [3- (4-フェニルプロトキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.79-1.83, 2.68, 3.93-3.97, 6.65, 6.62-6.68, 6.89, 7.15-7.31,

10 7.44-7.50, 8.19。

実施例 6 (32) : 2- [3- (2- {5-メチル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.36, 2.92, 4.18, 6.42, 6.46, 6.67, 7.00, 7.21, 7.25, 7.53, 7.80, 7.84, 8.08, 12.84。

実施例 6 (33) : 5-クロロ-2- [3- ( { (2E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

20 TLC : Rf 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.74, 6.50, 6.72-6.57, 6.87-6.74, 7.04, 7.27, 7.56, 7.69, 7.79, 13.22。

実施例 6 (34) : 2-クロロ-4-メチル-3- [3- ( { (2E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

25

TLC : Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.14, 4.73, 6.30, 6.42, 6.77-6.58, 6.82, 7.23, 7.40, 7.65, 7.69, 13.40.

実施例 6 (35) : 3-クロロ-2-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安

5 息香酸

TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4.71, 6.28, 6.38, 6.71-6.58, 6.82, 7.19, 7.41, 7.69, 7.84-7.77, 13.15.

実施例 6 (36) : 2-{3-[ (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェノキシ} 安息香酸

10

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.41, 4.96, 6.70, 6.77, 6.86-6.90, 7.15-7.21, 7.30, 7.40-7.47, 7.96-8.00, 8.15.

実施例 6 (37) : 2-[3-( {4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-イル} メトキシ) フェノキシ] 安息香酸

15

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.48, 5.18, 6.71-6.75, 6.83-6.87, 6.90, 7.20-7.22, 7.34, 7.48, 7.67, 8.01, 8.18.

実施例 6 (38) : 3-[3-( {3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

20

TLC : Rf 0.36 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.09, 6.67, 6.78, 6.88, 7.27-7.32, 7.36, 7.42-7.45, 7.49, 7.61, 7.67-7.72, 7.73, 13.11.

実施例 6 (39) : 3-[3-( {5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル} メトキシ) フェノ

25



キシ] 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.44, 5.03, 6.64, 6.78, 6.88, 7.29, 7.34, 7.43, 7.50, 7.69, 7.87, 8.11, 13.10.

- 5 実施例 6 (40) : { 3 - [ 3 - ( { 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロピニル } オキシ) フェノキシ] フェニル } 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.55, 5.07, 6.61, 6.70, 6.83, 6.89, 6.95, 7.03, 7.28, 7.31, 7.63, 7.75, 12.38.

- 10 実施例 7 : メチル 4 - クロロ - 3 - ( 2 - ホルミルフェノキシ) ベンゾエート

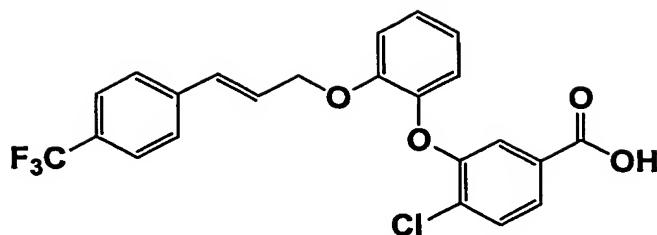
2 - フルオロベンズアルデヒド (765 mg) およびメチル 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシベンゾエート (1.15 g) のジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.02 g) を加えて、135℃で2時間攪拌した。反応

- 15 混合物を室温に冷却した後、水を加えて混合溶媒 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (609 mg) を得た。

- 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 10.57, 7.98, 7.86, 7.73, 7.59, 7.52, 7.24, 6.76, 3.90.

実施例 8 : 4 - クロロ - 3 - [ 2 - ( { (2E) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロピニル } オキシ) フェノキシ] 安息香酸



実施例 7 で製造した化合物 (609 mg) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、*m*-クロロ過安息香酸 (633 mg) を加えて室温で一晩撹拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてしばらく撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のメタノール (4 mL) 溶液に、濃塩酸を数滴加えて室温で 30 分撹拌し、濃縮した。得られた結晶をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒で再結晶した。実施例 2 で製造した化合物の代わりに上記で得られた結晶を用いて、実施例 3 → 実施例 4 と同様の操作に付し、下記の物性値を有する本発明化合物 (582 mg) を得た。

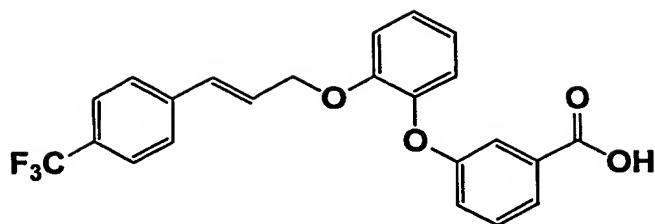
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 4.75, 6.47, 7.07, 7.16, 7.24, 7.29, 7.53, 7.59, 7.71-7.63, 13.21。

15 実施例 9 (1) ~ 9 (131) :

実施例 7 で製造した化合物の代わりに相当するアルデヒド誘導体、および 1-[(1*E*)-3-ブromo-1-プロペン-1-イル]-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンまたはその代わりに相当するハライド誘導体を用いて、実施例 8 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で塩酸塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 9 (1) : 3-[2-({(2*E*)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]安息香酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 9) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.74, 6.46, 7.04, 7.33-7.16, 7.45, 7.52, 7.61, 7.64, 13.04.

実施例 9 (2) : 2-メチル-3-[2-( {(2E)-3-[4-(トリ  
フルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]安息  
香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.49, 4.74, 6.50, 6.79, 7.05-6.98, 7.26-7.14, 7.48, 7.56, 7.65, 12.98.

10 実施例 9 (3) : 4-メチル-3-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.38, 4.75, 6.47, 7.09-6.99, 7.13, 7.28-7.18, 7.40, 7.57-7.49,  
15 7.66, 12.85.

実施例 9 (4) : 3- (2- {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル]  
プロポキシ} フェノキシ) 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.88-1.74, 2.38, 3.89, 7.02, 7.32-7.13, 7.45, 7.62-7.52, 13.03.

実施例 9 (5) : {2-メチル-3-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : Rf 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.18, 3.64, 4.76, 6.65-6.48, 6.88, 6.99-6.91, 7.04, 7.13, 7.21, 7.58, 7.67, 12.34。

- 5 実施例 9 (6) : {4-メチル-3-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : Rf 0.36 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.23, 3.40, 4.74, 6.63-6.45, 6.87, 7.00-6.89, 7.13, 7.25-7.17, 7.58, 7.67, 12.20。

- 10 実施例 9 (7) : [3-(2-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェノキシ)フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.90-1.75, 2.48-2.45, 3.50, 3.90, 6.72, 6.79, 6.90, 6.98, 7.26-7.07, 7.57, 12.28。

- 15 実施例 9 (8) : 4-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.69, 7.91, 7.62, 7.50, 7.29-7.24, 7.21, 7.09-7.00, 6.94, 6.46, 6.39, 4.73。

- 20 実施例 9 (9) : 3-[4-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.03, 7.72, 7.68, 7.63, 7.47, 7.34, 7.22, 7.06, 6.87, 6.70, 4.77。

- 25 実施例 9 (10) : 2-[4-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC : R f 0.70 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4.74, 6.68, 6.96-6.82, 7.05-6.99, 7.18, 7.49, 7.74-7.66, 7.77, 12.82。

- 5 実施例 9 (11) : 2- [2- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル } オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R f 0.51 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4.73, 6.51, 6.69, 7.25-6.96, 7.42, 7.56, 7.66, 7.80, 12.82。

実施例 9 (12) : 3- (4- { 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ } フェノキシ) 安息香酸

- 10 TLC : R f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.12-2.00, 2.84, 3.98, 7.06-6.95, 7.22, 7.33, 7.51-7.43, 7.67-7.60, 13.05。

実施例 9 (13) : [3- (4- { 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ } フェノキシ) フェニル] 酢酸

- 15 TLC : R f 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.11-1.98, 2.84, 3.53, 3.96, 6.77, 6.84, 7.01-6.92, 7.26, 7.47, 7.64, 12.30。

実施例 9 (14) : { 2- [2- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル } オキシ) フェノキシ] フェニル } 酢

- 20 酸

TLC : R f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.69, 4.75, 6.62-6.51, 7.04-6.94, 7.25-7.12, 7.33, 7.58, 7.66, 12.26。

- 25 実施例 9 (15) : 3, 4-ジメトキシ-5- [2- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル } オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.61 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.89, 4.00, 4.70, 6.30, 6.51, 6.96, 7.03, 7.10-7.16, 7.34, 7.38, 7.52。

5 実施例 9 (16) : 3-メチル-5-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.35, 4.72, 6.31, 6.52, 6.96-7.16, 7.37, 7.41, 7.52, 7.58。

10 実施例 9 (17) : 2-クロロ-5-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC : Rf 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  4.75, 6.47, 7.11-7.01, 7.24-7.17, 7.26, 7.47, 7.55, 7.65, 13.46。

15 実施例 9 (18) : 2-クロロ-3-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC : Rf 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

20 7.64, 13.49。

実施例 9 (19) : {3-メチル-5-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : Rf 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.20, 3.46, 4.74, 6.62-6.44, 6.74, 7.08-6.95, 7.26-7.16, 7.56, 7.66, 12.28。

実施例 9 (20) : {2-クロロ-5-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC : Rf 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.66, 4.74, 6.59-6.43, 6.75, 7.05-6.97, 7.12, 7.28-7.18, 7.34, 7.56, 7.66, 12.44。

実施例 9 (21) : {2-クロロ-3-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

10 TLC : Rf 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.77, 4.77, 6.57-6.46, 6.63, 7.11-6.97, 7.27-7.14, 7.56, 7.67, 12.48。

実施例 9 (22) : {4-クロロ-3-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

15

TLC : Rf 0.48 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.47, 4.74, 6.62-6.44, 6.68, 7.10-6.94, 7.28-7.17, 7.47, 7.57, 7.67, 12.31。

実施例 9 (23) : 3-[2-( {4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-イル}メトキシ)フェノキシ]安息香酸

20

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.29, 5.30, 7.08, 7.13, 7.20, 7.24-7.31, 7.36, 7.42, 7.62, 7.82, 7.96, 13.02。

25 実施例 9 (24) : 3-[2-(2-{5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}エトキシ)フ

エノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.09, 2.73, 4.20, 6.94-7.03, 7.08-7.12, 7.17, 7.20-7.25, 7.27, 7.48, 7.82, 8.01, 12.92。

- 5 実施例 9 (25) : 3- [2-クロロ-6- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.78, 6.44, 7.35-7.18, 7.55-7.44, 7.68-7.59, 13.10。

- 10 実施例 9 (26) : 3- [5-クロロ-2- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.75, 6.44, 7.24, 7.33-7.27, 7.35, 7.47, 7.52, 7.67-7.61, 13.11。

- 15 実施例 9 (27) : 3- [3-クロロ-2- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.71, 6.51, 6.66, 7.11, 7.19, 7.28, 7.43-7.35, 7.49, 7.57, 7.70-7.62, 13.13。

- 実施例 9 (28) : 3- [4-メチル-2- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

- 25 TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.33, 4.71, 6.52-6.38, 6.84, 7.10-7.04, 7.20, 7.29, 7.44, 7.51,



7.59, 7.64, 13.03。

実施例 9 (29) : {3-[2-クロロ-6-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.54, 4.76, 6.52-6.48, 6.65, 6.82, 6.93, 7.31-7.16, 7.52, 7.65, 12.32。

実施例 9 (30) : {3-[5-クロロ-2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.55, 4.75, 6.58-6.43, 6.79, 6.88, 6.98, 7.13, 7.31-7.20, 7.56, 7.66, 12.33。

実施例 9 (31) : {3-[3-クロロ-2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.54, 4.71, 6.54, 6.70, 6.85, 6.92, 7.04-6.95, 7.14, 7.29, 7.60, 7.67, 12.34。

20 実施例 9 (32) : {3-[4-メチル-2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

- TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.31, 3.51, 4.70, 6.52-6.47, 6.70, 6.83-6.77, 6.90, 6.97, 7.05, 7.22, 7.54, 7.65, 12.31。

25 実施例 9 (33) : {3-[2-( {4-メチル-2-[4-(トリフルオ

ロメチル) フェニル] - 1, 3-チアゾール-5-イル} メトキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.32, 3.50, 5.31, 6.69, 6.75-6.79, 6.94, 7.00-7.11, 7.18-7.26, 7.34, 7.83, 8.01, 12.30.

実施例 9 (34) : { 3 - [ 2 - ( 2 - { 5 - メチル - 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.14, 2.76, 3.44, 4.20, 6.57, 6.72, 6.84, 6.95, 6.99-7.04, 7.07-7.14, 7.15-7.19, 7.84, 8.05, 12.33.

実施例 9 (35) : 3 - [ 2 - ( { (2E) - 3 - [ 6 - ( トリフルオロメチル) - 3-ピリジニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸 塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.76, 6.43, 6.66, 6.99-7.09, 7.16-7.29, 7.31, 7.46, 7.60, 7.81, 8.04, 8.65.

実施例 9 (36) : 3 - [ 2 - ( { 3 - [ 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.09, 7.07, 7.15, 7.19, 7.24-7.31, 7.36, 7.44, 7.58, 7.61, 7.72, 13.03.

実施例 9 (37) : 3 - [ 4 - フルオロ - 2 - ( { (2E) - 3 - [ 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

25

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  4.76, 6.45, 6.86, 7.28-7.18, 7.31, 7.46, 7.52, 7.67-7.58, 13.07。

- 実施例 9 (38) : 3-[4-(トリフルオロメチル)-2-({(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  4.87, 6.49, 7.35-7.25, 7.42-7.37, 7.58-7.47, 7.71-7.62, 13.14。

- 10 実施例 9 (39) : 3-[4-ニトロ-2-({(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  4.93, 6.57, 7.27, 7.35, 7.47, 7.54, 7.59, 7.66, 7.74, 7.92, 8.04, 13.18。

- 15 実施例 9 (40) : {3-[2-({(2E)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]-2-プロペニル}オキシ)フェノキシ]フェニル}酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.52, 4.76, 6.51, 6.68, 6.75, 6.81-6.84, 6.92, 7.00, 7.09, 7.16-7.28, 7.83, 8.05, 8.71, 12.30。

実施例 9 (41) : {3-[2-({3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピニル}オキシ)フェノキシ]フェニル}酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.51, 5.09, 6.71, 6.83, 6.93, 6.99-7.07, 7.17-7.27, 7.31-7.36, 7.60, 7.73, 12.31。

実施例 9 (42) : 3-[2-({(2E)-3-[2-フルオロ-4-(ト

リフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.78, 6.65-6.46, 7.04, 7.21-7.15, 7.31-7.23, 7.43, 7.50,  
5 7.63-7.55, 7.71, 13.01。

実施例 9 (43) : 3 - (2 - { [(2E) - 3 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) 安息香酸

TLC : Rf 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.76, 6.37, 6.74, 7.04, 7.19-7.12, 7.45-7.22, 7.63-7.50,  
10 13.00。

実施例 9 (44) : 2-メチル-3-[2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.45, 5.10, 6.77-6.86, 6.87-6.93, 7.00, 7.12-7.23, 7.32, 7.48,  
15 7.60, 7.73, 12.98。

実施例 9 (45) : 3-メチル-5-[2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.28, 5.09, 6.98-7.17, 7.26, 7.36, 7.44, 7.57, 7.72, 12.95。  
20 実施例 9 (46) : 2-メチル-3-[4-メチル-2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.31, 2.45, 5.06, 6.77, 6.80-6.88, 7.11-7.18, 7.45, 7.60, 7.74,  
25 12.96。

実施例 9 (47) : 3-メチル-5-[4-メチル-2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

リフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.28, 2.34, 5.05, 6.86, 6.95-7.03, 7.07, 7.17, 7.41, 7.58,

5 7.72, 12.93。

実施例 9 (48) : {2-メチル-3-[2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.16, 3.64, 5.12, 6.57, 6.82, 6.91-7.01, 7.04, 7.10-7.23, 7.32, 7.55-7.68, 7.74, 12.36。

実施例 9 (49) : {3-メチル-5-[2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.17, 3.45, 5.09, 6.53, 6.62, 6.74, 6.98-7.07, 7.21, 7.33, 7.60, 7.73, 12.29。

実施例 9 (50) : 3-メチル-5-[4-メチル-2-( { (2E) - 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

20

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.30, 2.32, 4.71, 6.46-6.47, 6.83, 7.02-7.07, 7.41, 7.51, 7.64, 12.95。

実施例 9 (51) : 2-メチル-3-[4-メチル-2-( { (2E) - 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

25

TLC : R f 0.25 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.31, 2.48, 4.70, 6.46-6.48, 6.73, 6.78-6.81, 6.92, 7.05, 7.15, 7.43, 7.54, 7.64, 12.97。

- 5 実施例 9 (5 2) : { 3-メチル-5-[4-メチル-2-( { 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル } 酢酸

TLC : R f 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 1 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.16, 2.33, 3.44, 5.06, 6.50, 6.58, 6.71, 6.83, 6.92, 7.15, 7.60, 7.73, 12.28。

- 10 実施例 9 (5 3) : { 2-メチル-3-[4-メチル-2-( { 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル } 酢酸

TLC : R f 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 1 9 : 1) ;

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.16, 2.31, 3.63, 5.08, 6.51, 6.74, 6.79, 6.91, 7.00, 7.14, 7.61, 7.74, 12.35。

実施例 9 (5 4) : 3-[4-メチル-2-( { 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R f 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 1 9 : 1) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.34, 5.05, 6.87, 7.03, 7.13-7.21, 7.24-7.30, 7.42, 7.53-7.63, 7.72, 13.01。

実施例 9 (5 5) : 3-[2-( { 5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル} メトキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R f 0.53 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.23, 5.03, 7.04, 7.11, 7.14, 7.23, 7.27, 7.38, 7.55, 7.85, 8.04, 12.99。

実施例 9 (56) : {2-メチル-3-[4-メチル-2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.19, 2.29, 3.63, 4.73, 6.48, 6.53-6.55, 6.75, 6.80, 6.90, 6.98-7.04, 7.56, 7.66, 12.33。

実施例 9 (57) : {3-メチル-5-[4-メチル-2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.18, 2.31, 3.44, 4.71, 6.48-6.54, 6.69-6.72, 6.79, 6.95, 7.05, 7.55, 7.66, 12.27。

実施例 9 (58) : 3-{2-[ (3-フェニル-2-プロピニル) オキシ] フェノキシ} 安息香酸

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  5.04, 7.05, 7.14, 7.18, 7.23-7.32, 7.32-7.40, 7.43, 7.61, 13.03。

実施例 9 (59) : {3-[4-メチル-2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル}

20 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.33, 3.50, 5.06, 6.68, 6.79, 6.83, 6.90, 6.94, 7.15, 7.20, 7.60, 7.73, 12.31。

実施例 9 (60) : 3-[2-( {3-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

25

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.05, 7.06, 7.14, 7.18, 7.26, 7.30, 7.32-7.39, 7.43, 7.51, 7.61, 13.03。

実施例 9 (6 1) : 3- (2- { [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) 安息香酸

5 TLC : R f 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 9) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.04, 7.06, 7.14, 7.18, 7.23-7.32, 7.32-7.48, 7.61, 13.03。

実施例 9 (6 2) : {3- [2- ( {3- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R f 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 9) ;

10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.51, 5.06, 6.70, 6.83, 6.93, 6.98-7.08, 7.17-7.27, 7.29-7.42, 7.52, 12.32。

実施例 9 (6 3) : [3- (2- { [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R f 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 9) ;

15 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.51, 5.05, 6.70, 6.83, 6.93, 6.99-7.07, 7.16-7.27, 7.32, 7.37-7.49, 12.32。

実施例 9 (6 4) : 3- (2- { [3- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) -2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) 安息香酸

TLC : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.07, 7.06, 7.15, 7.19, 7.24-7.33, 7.33-7.51, 7.62, 7.67, 13.04。

実施例 9 (6 5) : 2-クロロ-5- [2- ( {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R f 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.07, 7.04, 7.07, 7.16-7.19, 7.28, 7.36, 7.45, 7.58, 7.72, 13.44。



実施例 9 (66) : 4-メチル-3-[2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.59 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.35, 5.09, 7.05-7.09, 7.21-7.27, 7.33-7.39, 7.53-7.59, 7.73,

5 12.84。

実施例 9 (67) : 3-[5-クロロ-2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.55 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.11, 7.22, 7.26, 7.30-7.34, 7.35, 7.39, 7.47, 7.59, 7.62-7.67,

10 7.73, 13.09。

実施例 9 (68) : 3-[3-クロロ-2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.51 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.05, 7.09, 7.22, 7.30, 7.39, 7.44, 7.50, 7.52, 7.68, 7.71,

15 13.12。

実施例 9 (69) : (3-{2-[ (3-フェニル-2-プロピニル) オキシ] フェノキシ} フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.51, 5.05, 6.70, 6.83, 6.92, 6.97-7.06, 7.16-7.27, 7.29-7.46,

20 12.32。

実施例 9 (70) : [3-(2-{ [3-(1, 1'-ビフェニル-4-イル) -2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.51, 5.07, 6.71, 6.84, 6.93, 6.97-7.10, 7.14-7.27, 7.30-7.42,

25 7.42-7.54, 7.62-7.73, 12.33。

実施例 9 (71) : 3-[2-( {3-[4'-(トリフルオロメチル) -

1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 2 - プロピニル} オキシ) フェノキシ]  
安息香酸

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.94, 6.97-7.11, 7.15-7.31, 7.37, 7.42-7.56, 7.59-7.70, 7.74。

- 5 実施例 9 (72) : { 3 - [ 2 - ( { 3 - [ 4' - (トリフルオロメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 2 - プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.58, 4.95, 6.82-7.07, 7.10-7.20, 7.20-7.30, 7.39-7.58,

10 7.59-7.73。

実施例 9 (73) : 3 - [ 2 - ( { 3 - [ 3' - (トリフルオロメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 2 - プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.95, 6.97-7.11, 7.15-7.31, 7.38, 7.43-7.66, 7.68-7.83。

実施例 9 (74) : 3 - ( 2 - { [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 - プロピニル] オキシ) フェノキシ) 安息香酸

TLC : Rf 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.03, 7.06, 7.12, 7.14-7.28, 7.29, 7.35, 7.39-7.48, 7.61,

20 13.04。

実施例 9 (75) : 3 - [ 2 - ( { 3 - [ 4 - ( 2 - チエニル) フェニル] - 2 - プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.06, 7.07, 7.12-7.22, 7.24-7.33, 7.34-7.49, 7.55-7.70,

25 13.04。

実施例 9 (76) : 3 - [ 2 - ( { 3 - [ 4 - ( 3 - フリル) フェニル] -

2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.05, 6.97, 7.06, 7.14, 7.18, 7.23-7.33, 7.34-7.41, 7.44, 7.57-7.67, 7.75, 8.24, 13.04。

- 5 実施例 9 (77) : [3- (2- { [3- (4-フルオロフェニル) - 2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.51, 5.04, 6.70, 6.83, 6.93, 6.97-7.07, 7.15-7.28, 7.33, 7.40-7.52, 12.32。

- 10 実施例 9 (78) : {2-クロロ-5- [2- ( {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.63, 5.09, 6.72, 6.99, 7.01-7.11, 7.25, 7.30-7.37, 7.60, 7.73。

- 15 実施例 9 (79) : {4-メチル-3- [2- ( {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.20, 3.40, 5.10, 6.59, 6.83, 6.89, 6.98, 7.14, 7.19, 7.31,

- 20 7.62, 7.74。

実施例 9 (80) : 3- [2-クロロ-6- ( {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.13, 7.16, 7.21, 7.24-7.29, 7.31-7.39, 7.44, 7.57, 7.61, 7.72。

- 25 実施例 9 (81) : {3- [2- ( {3- [3'- (トリフルオロメチル) -1, 1'-ビフェニル-4-イル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキ

シ] フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.59, 4.96, 6.81-6.91, 6.91-6.94, 6.94-7.06, 7.09-7.20, 7.20-7.30, 7.42-7.64, 7.73, 7.80.

- 5 実施例 9 (82) : { 3 - [ 2 - ( { 5 - メチル - 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } メトキシ ) フェノキシ ] フェニル } 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.26, 3.49, 5.04, 6.68, 6.77-6.80, 6.89, 6.96-7.04, 7.16-7.23, 7.35, 7.87, 8.08, 12.30.

10 実施例 9 (83) : [ 3 - ( 2 - { [ 3 - ( 4' - フルオロ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - プロピニル ] オキシ } フェノキシ ) フェニル ] 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.58, 4.95, 6.83-7.05, 7.06-7.19, 7.20-7.30, 7.38-7.57.

実施例 9 (84) : 3 - ( 2 - { [ 3 - ( 4' - フルオロ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - プロピニル ] オキシ } フェノキシ ) 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.94, 6.96-7.15, 7.15-7.31, 7.31-7.55, 7.57-7.66, 7.75.

- 20 実施例 9 (85) : 3 - [ 2 - ( { 3 - [ 4 - ( 3 - チエニル ) フェニル ] - 2 - プロピニル } オキシ ) フェノキシ ] 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.05, 7.06, 7.14, 7.19, 7.24-7.33, 7.37, 7.40, 7.44, 7.57, 7.59-7.68, 7.72, 7.94, 13.03.

- 25 実施例 9 (86) : 3 - ( 2 - { [ 3 - ( 4 - メチルフェニル ) - 2 - プロピニル ] オキシ } フェノキシ ) 安息香酸

TLC : R f 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.29, 5.02, 7.05, 7.10-7.20, 7.22-7.31, 7.34, 7.43, 7.61, 13.05。

5 実施例 9 (87) : 3-[2-( {3-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R f 0.48 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  5.07, 7.06, 7.14, 7.18, 7.23-7.33, 7.37, 7.43, 7.54-7.64, 7.64-7.71, 7.75, 13.02。

10 実施例 9 (88) : {3-[5-クロロ-2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R f 0.50 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.53, 5.11, 6.78, 6.85-6.90, 6.98, 7.07, 7.23-7.30, 7.36, 7.62, 7.74, 12.33。

15 実施例 9 (89) : {3-[2-クロロ-6-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R f 0.51 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.50, 5.12, 6.58, 6.79, 6.90, 7.19, 7.24, 7.28-7.38, 7.59, 7.74, 12.31。

実施例 9 (90) : [3-(2-{ [3-(4'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) -2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.39, 3.58, 4.95, 6.81-7.07, 7.10-7.20, 7.20-7.31, 7.36-7.55。

実施例 9 (91) : [3-(2-{ [3-(3'-メチル-1, 1'-ビフ

フェニル-4-イル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.41, 3.58, 4.95, 6.83-7.06, 7.10-7.20, 7.20-7.39, 7.41-7.47, 7.48-7.55。

実施例 9 (92) : [3-(2-{[3-(3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.58, 4.95, 6.82-7.09, 7.10-7.20, 7.20-7.30, 7.30-7.42, 7.41-7.53。

実施例 9 (93) : [3-(2-{[3-(4-メチルフェニル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.29, 3.51, 5.03, 6.70, 6.83, 6.92, 6.97-7.06, 7.12-7.36, 12.32。

実施例 9 (94) : {3-[2-( {3-[3-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.50, 5.08, 6.71, 6.83, 6.92, 6.98-7.09, 7.16-7.27, 7.34, 7.61, 7.67-7.81, 12.31。

実施例 9 (95) : 3-メチル-5-(4-メチル-2-{[3-(4-メチルフェニル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.27, 2.29, 2.34, 4.99, 6.85, 6.94-7.03, 7.07, 7.13-7.21, 7.26, 7.41, 12.93。

実施例 9 (96) : 3- (2- { [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニル] オキシ} -4-メチルフェノキシ) -5-メチル安息香酸

TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.27, 2.34, 5.01, 6.85, 6.95-7.03, 7.06, 7.15, 7.33-7.47, 12.93。

実施例 9 (97) : 3- (2- { [3- (4-メトキシフェニル) -2-プロピニル] オキシ} -4-メチルフェノキシ) -5-メチル安息香酸

TLC : Rf 0.55 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.27, 2.34, 3.75, 4.97, 6.84, 6.91, 6.96-7.01, 7.04-7.07, 7.15, 7.32, 7.40, 12.92。

実施例 9 (98) : 3- (2- { [3- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -2-プロピニル] オキシ} -4-メチルフェノキシ) -5-メチル安息香酸

TLC : Rf 0.54 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.28, 2.34, 5.00, 6.85, 6.97-7.01, 7.04, 7.15, 7.24, 7.39-7.42, 7.47, 12.91。

実施例 9 (99) : 3- [2- ( {3- [4- (2-ピリジニル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.08, 7.07, 7.15, 7.19, 7.24-7.40, 7.41-7.51, 7.62, 7.88, 7.98, 8.09, 8.67, 13.04。

実施例 9 (100) : 3- [2- ( {3- [4- (3-ピリジニル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.07, 7.07, 7.15, 7.19, 7.24-7.33, 7.37, 7.41-7.53, 7.58-7.65, 7.74, 8.08, 8.58, 8.90, 13.04。

実施例 9 (101) : 3-メチル-5-[4-メチル-2-( {3-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.27, 2.34, 5.04, 6.86, 6.95-7.04, 7.07, 7.17, 7.40, 7.55-7.71, 7.75, 12.92。

実施例 9 (102) : 3-メチル-5-[4-メチル-2-( {3-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.27, 2.34, 5.02, 6.86, 6.96-7.03, 7.06, 7.16, 7.36, 7.41, 7.50, 12.93。

実施例 9 (103) : 3-(2-{ [3-(4-フルオロフェニル) -2-プロピニル] オキシ} -4-メチルフェノキシ) -5-メチル安息香酸

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.28, 2.34, 5.00, 6.83-6.87, 6.95-7.01, 7.04-7.06, 7.16, 7.18, 7.22, 7.39-7.47, 12.92。

実施例 9 (104) : 3-(2-{ [3-(4-イソプロピルフェニル) -2-プロピニル] オキシ} -4-メチルフェノキシ) -5-メチル安息香酸

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.15, 1.18, 2.27, 2.34, 2.80-2.94, 4.99, 6.85, 6.94-7.01, 7.06, 7.15, 7.20-7.25, 7.27-7.31, 7.39-7.42, 12.93。

実施例 9 (105) : 3-メチル-5-[4-メチル-2-( {3-[6-(トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

25

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;



NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.28, 2.35, 5.09, 6.84-6.90, 7.01, 6.99-7.01, 7.03-7.07, 7.18, 7.34-7.45, 7.91, 8.08, 8.69-8.78, 12.91。

実施例 9 (106) : 2-メチル-2- {3- [2- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} プロパン酸

TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.39, 4.74, 6.49, 6.69, 6.90, 6.95-7.05, 7.09, 7.14-7.32, 7.53, 7.65, 12.37。

実施例 9 (107) : 1- {3- [2- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} シクロプロパンカルボン酸

TLC : Rf 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.03, 1.38, 4.74, 6.50, 6.72, 6.85, 6.94-7.05, 7.09, 7.14-7.28, 7.53, 7.65, 12.31。

実施例 9 (108) : 2-メチル-2- {3- [2- ( {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} プロパン酸

TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.40, 5.09, 6.66, 6.91, 6.97-7.09, 7.17-7.28, 7.34, 7.60, 7.74, 12.35。

実施例 9 (109) : 1- {3- [2- ( {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} シクロプロパンカルボン酸

TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.07, 1.36, 5.09, 6.69, 6.86, 6.94-7.11, 7.15-7.27, 7.34, 7.60, 7.74, 12.30。

- 実施例 9 (1 1 0) : 3- (2- { [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) -5-メチル安息香酸  
TLC : Rf 0.57 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.276, 5.033, 6.990-7.119, 7.247, 7.312-7.438, 12.916.
- 5 実施例 9 (1 1 1) : 3- (2- { [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) -2-メチル安息香酸  
TLC : Rf 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.423, 5.048, 6.799, 6.878, 6.985, 7.131-7.195, 7.302, 7.384-7.475, 12.936.
- 10 実施例 9 (1 1 2) : 3- (2- { [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニル] オキシ} -4-メチルフェノキシ) 安息香酸  
TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.34, 5.01, 6.86, 7.02, 7.11-7.18, 7.25, 7.35-7.45, 7.58, 13.00.
- 15 実施例 9 (1 1 3) : 3- (4-メチル-2- { [3- (4-メチルフェニル) -2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) 安息香酸  
TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.286, 2.335, 4.974, 6.848, 7.006, 7.122-7.175, 7.239-7.265, 7.401, 7.575, 12.986.
- 20 実施例 9 (1 1 4) : 3-メチル-5- (2- { [3- (4-メチルフェニル) -2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) 安息香酸  
TLC : Rf 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.28, 2.29, 5.02, 6.99, 7.04, 7.10, 7.11, 7.16, 7.21-7.29, 7.33, 7.43, 12.92.
- 25 実施例 9 (1 1 5) : 3- [2-クロロ-6- ( {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] -5-メチ

## ル安息香酸

TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.29, 5.13, 6.99, 7.26, 7.33-7.38, 7.43, 7.57, 7.73, 12.97。

- 5 実施例 9 (116) : 2- { 3- [ 2- ( { (2E) - 3- [ 4- (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2-プロペニル } オキシ) フェノキシ ] フェニル } ブタン酸

TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.75, 1.44-1.64, 1.77-1.95, 3.27-3.42, 4.72, 6.39-6.56, 6.74, 6.83, 6.91-7.05, 7.05-7.13, 7.15-7.32, 7.53, 7.65, 12.30。

- 10 実施例 9 (117) : 2- { 3- [ 2- ( { (2E) - 3- [ 4- (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2-プロペニル } オキシ) フェノキシ ] フェニル } ペンタン酸

TLC : Rf 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

- 15 6.74, 6.83, 6.91-7.05, 7.06-7.13, 7.16-7.30, 7.52, 7.64, 12.30。

実施例 9 (118) : 2-メチル-3- ( 2- { [ 3- ( 4-メチルフェニル ) - 2-プロピニル ] オキシ } フェノキシ ) 安息香酸

TLC : Rf 0.50 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 7.289-7.316, 7.466, 12.947。

実施例 9 (119) : 2-メチル-3- ( 4-メチル-2- { [ 3- ( 4-メチルフェニル ) - 2-プロピニル ] オキシ } フェノキシ ) 安息香酸

TLC : Rf 0.59 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 7.262-7.289, 7.430, 12.924。

実施例 9 (120) : 3- ( 2- { [ 3- ( 4-クロロフェニル ) - 2-プロ

ロピニル] オキシ} - 4-メチルフェノキシ) - 2-メチル安息香酸

TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.305, 2.432, 5.007, 6.745, 6.804, 7.126, 7.383-7.457, 12.922。

- 5 実施例 9 (1 2 1) : 2- { 3- [ 2- ( { 3- [ 4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} プタン酸

TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 1 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.76, 1.49-1.66, 1.76-1.96, 3.30-3.42, 5.08, 6.71, 6.84, 6.95,

- 10 6.99-7.09, 7.16-7.29, 7.34, 7.60, 7.73, 12.32。

実施例 9 (1 2 2) : 2- { 3- [ 2- ( { 3- [ 4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} ペンタン酸

TLC : Rf 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 1 9 : 1) ;

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.79, 1.04-1.30, 1.44-1.65, 1.74-1.95, 3.44, 5.08, 6.71, 6.85, 6.96, 7.00-7.09, 7.16-7.29, 7.34, 7.60, 7.73, 12.31。

実施例 9 (1 2 3) : [ 3- ( 2- { [ 3- ( 4-クロロフェニル) - 2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) - 2-メチルフェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.64 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.138, 3.624, 5.065, 6.554, 6.794, 6.918-7.051, 7.131, 7.291, 7.393-7.461, 12.32。

実施例 9 (1 2 4) : [ 3- ( 4-メチル- 2- { [ 3- ( 4-メチルフェニル) - 2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.55 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.288, 2.317, 3.478, 4.981, 6.660, 6.764-6.928, 7.128-7.208, 7.277, 12.28。

実施例 9 (1 2 5) : [3-(2-{[3-(4-クロロフェニル)-2-  
プロピニル] オキシ} フェノキシ)-5-メチルフェニル] 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.164, 3.430, 5.036, 6.510, 6.595, 6.275, 6.997, 7.014,

5 7.164-7.222, 7.303, 7.378-7.450, 12.28。

実施例 9 (1 2 6) : [3-(2-{[3-(4-クロロフェニル)-2-  
プロピニル] オキシ}-4-メチルフェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.317, 3.471, 5.001, 6.658, 6.973-6.932, 7.129, 7.181,

10 7.383-7.454, 12.11。

実施例 9 (1 2 7) : [2-メチル-3-(2-{[3-(4-メチルフェ  
ニル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.139, 2.290, 3.624, 5.043, 6.559, 6.787, 6.923-6.980,

15 7.023, 7.099-7.187, 7.272-7.304, 12.331。

実施例 9 (1 2 8) : [3-メチル-5-(2-{[3-(4-メチルフェ  
ニル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.167, 2.286, 3.435, 5.015, 6.511, 6.597, 6.727, 6.993,

20 7.006, 7.151-7.315, 12.262。

実施例 9 (1 2 9) : [3-メチル-5-(4-メチル-2-{[3-(4-  
メチルフェニル)-2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢  
酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.156, 2.288, 2.316, 3.418, 4.981, 6.478, 6.560, 6.695,  
6.804, 6.896, 7.121, 7.153-7.184, 7.256-7.289, 12.24。

実施例 9 (130) : 2, 5-ジメチル-3-[2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

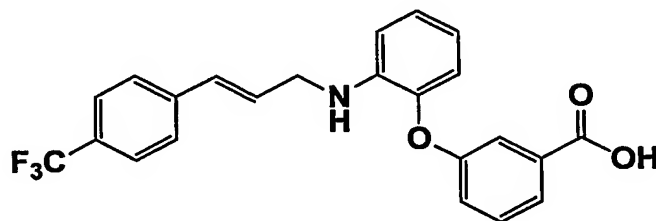
5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.135, 2.368, 5.102, 6.647, 6.855, 6.991, 7.164, 7.300-7.323, 7.598, 7.734, 12.906.

実施例 9 (131) : {3-メチル-5-[4-メチル-2-( {3-[6-(トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.16, 2.33, 3.43, 5.09, 6.51, 6.57, 6.70, 6.83, 6.92, 7.15, 7.91, 8.11, 8.77, 12.25.

実施例 10 : 3-[2-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロピニル} アミノ) フェノキシ] 安息香酸



15

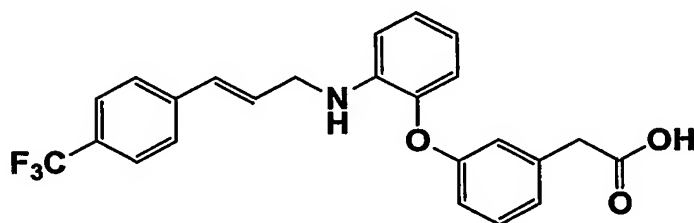
(2E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-オール (242 mg)、メチル 3-(2-アミノフェノキシ) ベンゾエート (243 mg)、トリフェニルホスフィン (11 mg) およびモレキュラーシーブス 4 Å (200 mg) を、アルゴン雰囲気下、ベンゼン (5 mL) に懸濁した。懸濁液にチタン (IV) イソプロポキシド (150 μL) および酢酸パラジウム (6 mg) を加えて、3時間還流した。反応混合物を室温に冷却後、1 N塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。水層に1 N水酸化

20

ナトリウムを加えてアルカリ性とした後、もう一度酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）で精製し、標題化合物のメチルエステル（メチル 3- [2- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペニル} アミノ) フェノキシ] ベンゾエート）を得た。実施例 3 で製造した化合物の代わりに標題化合物のメチルエステルを用いて、実施例 4 と同様の操作に付し、下記物性値を有する本発明化合物（232mg）を得た。

- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (ジクロロメタン：メタノール＝19：1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.95, 5.68, 6.41-6.55, 6.56-6.65, 6.75, 6.89, 6.99-7.09, 7.19-7.30, 7.38, 7.47, 7.55, 7.59-7.67, 13.06。

実施例 11 : { 3- [2- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) - フェニル] - 2-プロペニル} アミノ) フェノキシ] フェニル} 酢酸



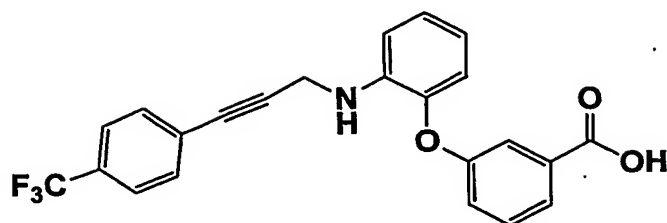
15

メチル 3- (2-アミノフェノキシ) ベンゾエートの代わりに、メチル [3- (2-アミノフェノキシ) フェニル] アセテートを用いて、実施例 10 と同様の操作に付し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

- TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ジクロロメタン：メタノール＝9：1) ;  
20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.54, 3.95, 5.55, 6.43-6.66, 6.73, 6.77-6.83, 6.86-6.91, 6.93-7.01, 7.27, 7.58, 7.64, 12.32。

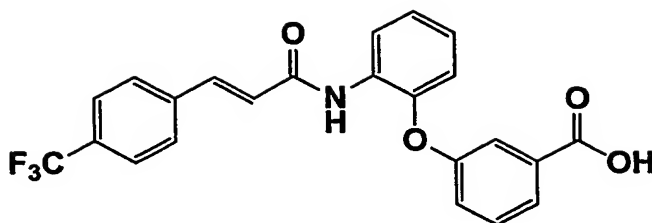
実施例 12 : 3- [2- ( { 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル]

－2－プロピニル} アミノ) フェノキシ] 安息香酸



- 1－(3－ブromo－1－プロピン－1－イル)－4－(トリフルオロメチル)ベンゼン (111 mg)、メチル 3－(2－アミノフェノキシ)ベン
- 5 ズエート (103 mg) および炭酸セシウム (179 mg) をジメチルホルムアミド (2 mL) に懸濁し、80℃で1時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層にヘキサンを加えて水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。
- 10 得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物のメチルエステル (メチル 3－[2－({3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－2－プロピニル}アミノ)フェノキシ]ベンズエート) を得た。実施例3で製造した化合物の代わりに標題化合物のメチルエステルを用いて、実施例4と同様の操作に付し、下記物性値を有する本発明化合物 (19 mg) を得た。
- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (ジクロロメタン：メタノール = 19 : 1) ;
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.20, 5.84, 6.69, 6.90, 6.97, 7.13, 7.17-7.26, 7.33-7.39, 7.45, 7.54, 7.62, 7.69, 13.03。
- 実施例13 : 3－[2－({(2E)－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－2－プロペノイル}アミノ)フェノキシ]安息香酸



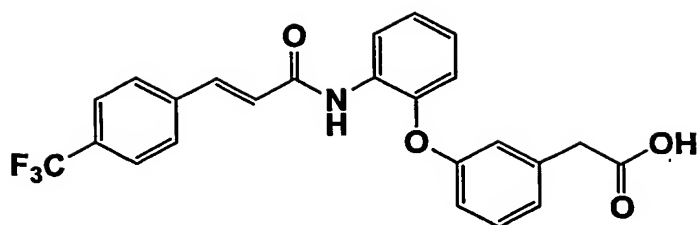


(2E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - プロペン  
 酸 (324 mg) およびメチル 3 - (2 - アミノフェノキシ) ベンゾエー  
 ト (364 mg) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、トリエチルア  
 ミン (0.25 mL) を加えた。氷冷下、反応混合物に 1 - エチル - 3 - [3 - (ジ  
 5 メチルアミノ) プロピル] カルボジイミド 塩酸塩 (345 mg) および 1 -  
 ヒドロキシベンゾトリアゾール (243 mg) を加えた。反応混合液を室  
 温で 5 時間攪拌し、水を加え、混合溶媒 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 :  
 1) で抽出した。得られた有機層を 2 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム  
 10 水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃  
 縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサ  
 ン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、標題化合物のメチルエステル (メチル  
 3 - [2 - ( { (2E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] -  
 2 - プロペノイル} アミノ) フェノキシ] ベンゾエート) を得た。実施例 3  
 15 で製造した化合物の代わりに標題化合物のメチルエステルを用いて、実施例  
 4 と同様の操作に付し、下記物性値を有する本発明化合物 (45 mg) を得  
 た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.99, 7.15, 7.22, 7.23, 7.30, 7.48, 7.52, 7.61, 7.68-7.74,  
 20 7.79, 8.25, 9.81, 13.13。

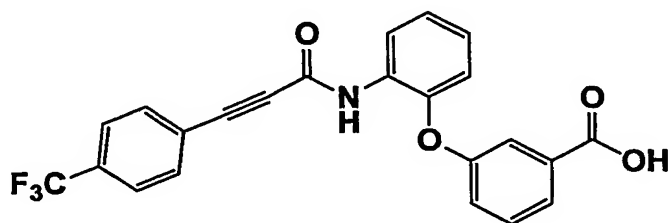
実施例 14 : { 3 - [2 - ( { (2E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル)  
 フェニル] - 2 - プロペノイル} アミノ) フェノキシ] フェニル} 酢酸



メチル 3- (2-アミノフェノキシ) ベンゾエートの代わりに、メチル [3- (2-アミノフェノキシ) フェニル] アセテートを用いて、実施例 13 と同様の操作に付し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.57, 6.86, 6.91, 6.99, 7.02-7.18, 7.30, 7.33, 7.62, 7.78, 7.82, 8.25, 9.78, 12.34。

実施例 15 : 3- [2- ( { 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピノイル } アミノ ) フェノキシ] 安息香酸



10

- 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロピン酸 (86 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、氷冷下、オキサリルクロライド (44 μL) およびジメチルホルムアミド (1 滴) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン (0.4 mL) に溶解した (溶液 1)。
- 15 メチル 3- (2-アミノフェノキシ) ベンゾエート (89 mg) およびトリエチルアミン (0.1 mL) の塩化メチレン (0.4 mL) 溶液に、溶液 1 を氷冷下滴下した。反応混合液を室温で 3 時間攪拌し、氷冷下、水を加えて反応を停止した。反応混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N 塩酸、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、メチル 3- [2- ( { (2*Z*) -3-クロロ-3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペノイル} アミノ) フェノキシ] ベンゾエートを得た。

- 5 実施例3で製造した化合物の代わりに先で得られたメチルエステルを用いて、実施例4と同様の操作に付し、下記の物性値を有する本発明化合物（65mg）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.43（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 6.97-7.02, 7.19-7.25, 7.28, 7.45-7.47, 7.51, 7.70, 7.78-7.86,

- 10 10.61, 13.10.

生物学的実施例：

一般式（I）で示される本発明化合物が、PPARアゴニスト活性を有することは以下の実験で証明された。

PPARアゴニスト活性の測定：

- 15 （1）ヒトPPARを用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

本発明の測定法は以下の如く本発明化合物を評価するために測定精度の向上および測定感度の改良を加えたものである。

- すなわち、チミジンキナーゼ（TK）プロモーター支配下にルシフェラーゼ遺伝子が発現するベクターを作成する目的で、PicaGene Basic Vector 2（商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821）からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TKプロモーターをもつpTKβ（クロンテック社、カタログ No. 6179-1）から、必要最小のプロモーター活性として、TKプロモーター（-105/+51）支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターpTK-Luc.を作成した。
- TKプロモーター上流に、酵母の基本転写因子であるGal4蛋白の応答配列、
- 25 UASを4回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4×UAS-TK-Luc.を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列（配列番号1）

を示す。

配列番号 1 : Gal4 蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'-T (CGACGGAGTACTGTCCTCCG) ×4 AGCT-3'

- 酵母 Gal4 蛋白の DNA 結合領域のカルボキシル末端に、核内受容体ヒト P
- 5 P A R  $\alpha$ 、 $\gamma$  または  $\delta$  のリガンド結合領域を融合させた、キメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) を基本発現ベクターとして、プロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。
- 10 Gal4 蛋白の DNA 結合領域、1 番目から 147 番目までのアミノ酸配列をコードする DNA 下流に、ヒト P P A R  $\alpha$ 、 $\gamma$  または  $\delta$  のリガンド結合領域をコードする DNA が、フレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2 のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒト P P A R  $\alpha$ 、 $\gamma$  または  $\delta$  のリガンド結合領域
- 15 域のアミノ末端には、SV40 T-antigen 由来の核移行シグナル、Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly を配し、一方、カルボキシ末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala と翻訳停止コドンを経に配するよ
- うな DNA 配列とした。
- 20 ヒト P P A R  $\alpha$ 、 $\gamma$  または  $\delta$  のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjee ら (J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 51, 157 (1994)参照)、M. E. Green ら (Gene Expr., 4, 281 (1995)参照)、A. Elbrecht ら (Biochem. Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)参照または A. Schmidt ら (Mol. Endocrinol., 6, 1634 (1992)参照) に記載された、ヒト P P A R の構造比較から、
- 25 ヒト P P A R  $\alpha$  リガンド結合領域 : Ser<sup>167</sup>-Tyr<sup>468</sup>  
 ヒト P P A R  $\gamma$  リガンド結合領域 : Ser<sup>176</sup>-Tyr<sup>478</sup>

ヒト PPAR  $\delta$  リガンド結合領域: Ser<sup>139</sup>-Tyr<sup>441</sup>

(ヒト PPAR  $\gamma$  1、ヒト PPAR  $\gamma$  2 では Ser<sup>204</sup>-Tyr<sup>506</sup> に相当し、全く同じ塩基配列である。) をコードする DNA を使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPAR リガンド結合領域を欠失した Gal4 蛋白の DNA 結合領域、1 番目から 147 番目までのアミノ酸配列のみをコードする DNA を有する発現ベクターも併せて調整した。

(2) ヒト PPAR  $\alpha$ 、 $\gamma$  または  $\delta$  を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いた CV-1 細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に牛胎児血清 (GIBCO BRL 社、カタログ No. 26140-061) を終濃度 10% になるように添加し、さらに終濃度 50 U / ml のペニシリン G と 50  $\mu$  g / ml の硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5%炭酸ガス中、37℃で培養した。

レポーター遺伝子、Gal4-PPAR 発現ベクターの両 DNA を、宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め 10 cm dish に  $2 \times 10^6$  cells 播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地 10 ml を加えた。レポーター遺伝子 10  $\mu$  g、Gal4-PPAR 発現ベクター 0.5  $\mu$  g と LipofectAMINE (商品名、GIBCO BRL 社、カタログ No. 18324-012) 50  $\mu$  l をよく混和し、上記培養 dish に添加した。37℃で培養を 5~6 時間続け、10 ml の透析牛胎児血清 (GIBCO BRL 社、カタログ No. 26300-061) 20% を含む培地を加えた。37℃で一晩培養した後、細胞をトリプシン処理によって分散させ、8000 cells / 100  $\mu$  l DMEM-10%透析血清 / well の細胞密度で 96 穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着したとき、検定濃度の 2 倍濃度を含む本発明化合物の DMEM-10%透析血清溶液 100  $\mu$  l を添加した。37℃で 42 時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

Carbacyclin は PPAR  $\delta$  を活性化するが、30  $\mu$  M 終濃度における転写活

性化度 (Fold Increase) を 1 としてこの値に対する相対値として表記すると、実施例 9 (47) で製造した化合物の PPAR  $\delta$  転写活性化は表 1 の通りである。

表 1

終濃度 ( $\mu$ M)	転写活性化度
0.1	0.73
0.3	1.09
1.0	1.02

- 5      その結果、本発明化合物は、PPAR  $\delta$  に対して優れたアゴニスト活性を示した。

血中コレステロールおよび血中脂質低下作用：

- 7 週齢の雄性マウス (C57BL/6N Crj) に高コレステロール飼料 (5.5% ピーナツ油、1.5% コレステロール、0.5% コール酸を混合した CRF-1 固形飼料、オリエンタルバイオサービス) を 6 日間負荷後、絶食下ラットの体重を測定し、次の各種パラメーター濃度を測定した。測定項目は、LDL、HDL、TG 値、NEFA、TC 値である。TC 濃度に基づいて 1 群 5 匹ずつ割り付け、他のパラメーターの平均値に偏りが生じないように群分けを行なった。翌日から 6 日間連続で毎日一回化合物を媒体 (0.5% メチルセルロース水溶液) に懸濁させて強制経口投与するとともに高コレステロール飼料の負荷を継続した。最終投与終了日の翌日 (投与) 開始後 7 日目)、血中脂質 (TG、HDL、LDL、NEFA、TC 値) を測定した。

- 媒体投与群の値を 100% として相対値として表記すると、実施例 9 (47) で製造した化合物の HDL 上昇作用、LDL 低下作用は表 2 の通りである。

表 2

用量(mg/kg)	HDL上昇作用	LDL低下作用
3	112.0	89.7
10	110.2	85.3
30	130.7	84.4

その結果、本発明化合物は用量に応じてHDLを上昇させ、またLDLを低下させたので、高脂血症治療剤として有用である。

#### 製剤例 1 :

- 5 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に5.0mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

- ・ {3-[2-( {[ビス(4-メチルフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)エトキシ]フェニル}酢酸 . . . 500g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) . . . 20g
- 10 ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) . . . 10g
- ・ 微結晶セルロース . . . 470g

#### 製剤例 2 :

- 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

- ・ {3-[2-( {[ビス(4-メチルフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)エトキシ]フェニル}酢酸 . . . 200g
- ・ マンニトール . . . 2000g
- ・ 蒸留水 . . . 50L

20

#### 産業上の利用可能性

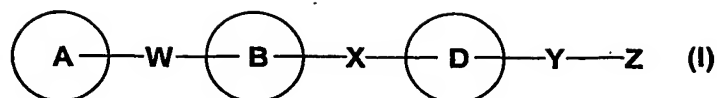
一般式(I)で示される本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグは、PPAR $\delta$ アゴニスト作用を有しており、例えば、

- HDL コレステロール上昇作用、LDL クリアランス増加作用、脂質、特にコレステロールの搬出促進作用、脂質の逆転送促進作用やコレステロール合成阻害作用を有していることから、例えば、糖・脂質代謝異常疾患（例えば、糖尿病、高脂血症（高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高TG血症等）、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等）、高血圧、循環器系疾患、皮膚炎症性疾患等の予防および／または治療剤として有用である。
- 5



## 請 求 の 範 囲

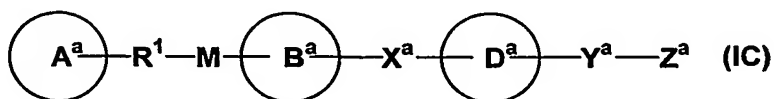
## 1. 一般式 (I)



- 5 (式中、環A、環Bおよび環Dはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を表わし、Wは主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わし、Xは主鎖の原子数1～2のスペーサーを表わし、Yは結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わし、Zは酸性基を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

10

## 2. 一般式 (IC)

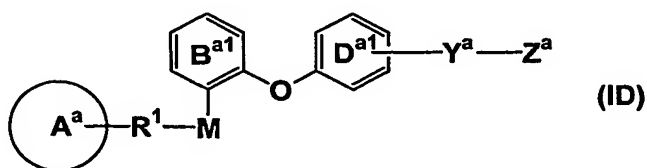


- (式中、環A<sup>a</sup>、環B<sup>a</sup>および環D<sup>a</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよいC5～10の単環または二環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5～10員の単環または二環式複素環を表わし、X<sup>a</sup>は-O-、-S-、-CO-または-CONR<sup>2</sup>- (式中、R<sup>2</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)を表わし、Y<sup>a</sup>は結合手または置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、Z<sup>a</sup>はエステル
- 15 化されていてもよいカルボキシル基を表わし、R<sup>1</sup>はC1～6のアルキレン基、C2～6アルケニレン基またはC2～6アルキニレン基を表わし、Mは酸素原子、カルボニル基および置換基を有していてもよい窒素原子から選択される1～2個の基で形成される主鎖の原子数1～2のスペーサーを表わす。)
- 20

で示される請求の範囲 1 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

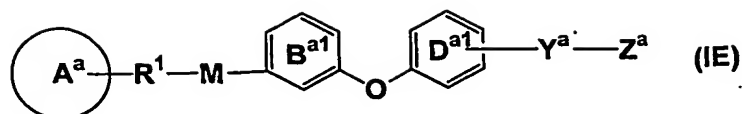
3. 環 A が置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、オキサゾール  
 5 またはチアゾール環であり、環 B が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジン環であり、環 D が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジン環であり、W が  $-R^{1a}-M^a-$  (式中、 $R^{1a}$  はプロピレン基、プロペニレン基またはプロピニレン基を表わし、 $M^a$  は  $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$  または  $-CONH-$  を表わす。) であり、X が  $-O-$  または  $-CONR^2-$  (式  
 10 中、 $R^2$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。) であり、Y が結合手またはメチレンであり、Z がエステル化されていてもよいカルボキシル基である請求の範囲 1 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

#### 15 4. 一般式 (I D)



- (式中、環  $B^{a1}$  および環  $D^{a1}$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよいベンゼン環を表わし、その他の記号は請求の範囲 2 と同じ意味を表わす。)  
 20 で示される請求の範囲 2 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

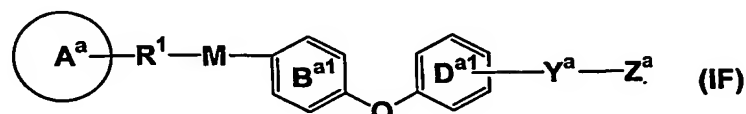
#### 5. 一般式 (I E)



(式中、すべての記号は請求の範囲 2 と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲 2 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

5

# 6. 一般式 (I F)



(式中、すべての記号は請求の範囲 2 と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲 2 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラ

10 ッグ。

7. (1) {4-メトキシ-3-[3-( {(2E)-3-[4-(トリフル  
 オロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ]  
 フェニル} 酢酸、(2) {2-クロロ-4-メチル-3-[3-( {(2E)-  
 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル}  
 15 オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(3) {2-メチル-3-[2-( {(2  
 E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペニル} オ  
 キシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(4) 2-クロロ-4-メチル-3-[3  
 - ( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロ  
 20 ペニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸、(5) 3-メチル-5-[2-( {(2  
 E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペニル} オ  
 キシ) フェノキシ] 安息香酸、(6) {3-メチル-5-[2-( {(2E)-  
 3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペニル} オキシ)

- フェノキシ] フェニル} 酢酸、(7) {3-[4-メチル-2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(8) {3-[2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(9) 3-メチル-5-[4-メチル-2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸、(10) {3-メチル-5-[2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(11) {3-メチル-5-[4-メチル-2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(12) {3-メチル-5-[4-メチル-2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(13) [3-(2-{ [3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニル] オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(14) {2-クロロ-5-[2-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(15) {3-[2-クロロ-6-( {3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(16) 3-メチル-5-[4-メチル-2-( {3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]-2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸、(17) {3-[2-( {(2E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロピニル} アミノ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(18) 3-(2-{ [3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニル] オキシ) フェノキシ)-5-メチル安息香酸、(19) [3-(4-メチル-2-{ [3-(4-メチルフェニル)-2-プロピニル] オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸、(20) [3-(2-{ [3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニル] オキシ) フェノキシ)-5-メチルフェニル] 酢酸、(21) [3-メチル-5-(4

ーメチルー 2- { [3- (4-メチルフェニル) -2-プロピニル] オキシ} フェノキシ) フェニル] 酢酸、および(22) {3-メチルー 5- [4-メチルー 2- ( {3- [6- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] -2-プロピニル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸からなる群から選ばれる請求  
5 の範囲 1 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

8. 請求の範囲 1 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

10

9. 脂質の搬出促進剤、脂質の逆転送促進剤、マクロファージの泡沫化抑制剤、HDL 上昇剤、LDL 低下剤またはコレステロール生合成阻害剤である請求の範囲 8 記載の医薬組成物。

15 10. PPAR 介在性疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲 8 記載の医薬組成物。

11. PPAR が PPAR  $\delta$  である請求の範囲 10 記載の医薬組成物。

20 12. PPAR  $\delta$  介在性疾患が高脂血症または肥満症である請求の範囲 11 記載の医薬組成物。

13. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと、MTP 阻害薬、HMG-CoA  
25 還元酵素阻害薬、スクアレンシンセターゼ阻害薬、フィブラート系薬剤、ACAT 阻害薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、

胆汁酸吸収阻害薬、回腸 $\text{Na}^+$ /胆汁酸共輸送体阻害薬、LDL受容体活性化薬、LDL受容体発現増強薬、膵リパーゼ阻害薬、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、コレステロールエステル転送蛋白阻害薬から選択される1種以上とを組み合わせる医薬。

5

14. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における脂質の搬出促進方法。

10 15. 脂質の搬出促進剤を製造するための請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用。

15 16. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるPPAR $\delta$ 介在性疾患の予防および/または治療方法。

20 17. PPAR $\delta$ 介在性疾患の予防および/または治療剤を製造するための請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用。

## 配 列 表

## SEQUENCE LISTING

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Diphenyl ether compounds, production method and use thereof

<130> ONF-5116PCT

<150> JP 2003-286199

<151> 2003-08-04

<160> 3

<170> PatentIn Ver. 3.1

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc 60

gcgacggagt actgtcctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localozation signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1

5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1

5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011424

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C59/68, 62/34, 65/24, 65/28, 217/90, 233/29, C07D213/30, 263/32, 277/20, 317/46, 333/08, A61K31/192, 31/357, 31/4164, 31/421, 31/44, 31/4418, 31/60, 31/625, 45/00, A61P3/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C59/68, 62/34, 65/24, 65/28, 217/90, 233/29, C07D213/30, 263/32, 277/20, 317/46, 333/08, A61K31/192, 31/357, 31/4164, 31/421, 31/44, 31/4418, 31/60, 31/625, 45/00, A61P3/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-510304 A (Novo Nordisk A/S), 18 March, 2003 (18.03.03), & WO 01/23347 A1 Compounds 2, 127, 173 to 175 & EP 1220832 A1 & US 6590118 A	1-4, 8-13, 15, 17
X	JP 2001-72653 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 March, 2001 (21.03.01), Compounds 36, 37, 50 & WO 01/02344 A1 & EP 1193246 A1	1-4, 8
X	JP 11-140038 A (Kanebo, Ltd.), 25 May, 1999 (25.05.99), Examples 2, 3 (Family: none)	1-4, 8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
15 October, 2004 (15.10.04)

Date of mailing of the international search report  
09 November, 2004 (09.11.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011424

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ken S. FELDMAN, kiran SAHASRABUDHE, "Ellagitannin Chemistry Syntheses of Tellimagrandin II and a Dehydrodigalloyl Ether-Containing Dimeric Gallotannin Analogue of Coriariin A", Journal of Organic Chemistry, 1999, Vol.64, No.1, Pages 209 to 216	1-4
A	JP 2002-543065 A (Aventis Pharma Deutschland GmbH.), 17 December, 2002 (17.12.02), Full text & WO 00/64876 A1 & EP 1177176 A1	1-4, 7, 8-13, 15, 17
A	WO 03/024395 A2 (TULARIK INC.), 27 March, 2003 (27.03.03), Full text & EP 1435946 A2 & US 2003/0149108 A	1-4, 7, 8-13, 15, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011424

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

(i.e., a technical feature clearly showing a contribution to the prior art). There is no "technical relationship involving a special technical feature" among the compounds (the choices) of claim 1 and the other claims.

(With respect to scope of international search report)

The description includes no test results or the like which show that the compounds other than that of Example 9 (47) have PPAR $\delta$  agonistic activity.

In the first place, that "compounds having the structure <cyclic group-spacer-cyclic group-O-cyclic group-spacer-acidic group>" have PPAR $\delta$  agonistic activity is not a technical common sense for persons skilled in the field of PPAR $\delta$  agonists.

It is general that compounds having agonistic activity against a receptor are limited to ones having a specific chemical structure/size, specific functional group, and specific properties (hydrophilic/hydrophobic, ionic/nonionic, or polar/nonpolar).

It cannot hence be presumed that of "the compounds having the structure <cyclic group-spacer-cyclic group-O-cyclic group-spacer-acidic group>," compounds significantly differing in chemical structure/size, functional group, or properties from the compound of Example 9 (47) (e.g., ones having a fused heterocyclic group as any of the cyclic groups; ones having a polysubstituted spacer having 8 atoms as either of the spacers; and ones having a sulfate group as the acidic group) have the same PPAR $\delta$  agonistic activity as the compound of Example 9 (47).

Therefore, the "compounds having the structure <cyclic group-spacer-cyclic group-O-cyclic group-spacer-acidic group>" are not considered to be sufficiently supported by the description.

The "compounds having the structure <cyclic group-spacer-cyclic group-O-cyclic group-spacer-acidic group>" (compounds in which X is oxygen), on which an international search report is to be made as stated in the sheet attached to the payment order showing the fee to be additionally paid, are not sufficiently supported by the description. Consequently, it is impossible to clearly judge the relevance of these compounds to the prior art (especially inventiveness).

An international search report was made for "compounds in which ring A is an optionally substituted benzene ring, W is R<sup>1</sup>-M, R<sup>1</sup> is alkylene, alkenylene, or alkynylene, M is oxygen, NH, or CONH, ring B is an optionally substituted 1,2-phenylene, ring C is an optionally substituted 1,3-phenylene, Y is a bond or alkylene, and Z is carboxy" among the "compounds having the structure <cyclic group-spacer-cyclic group-O-cyclic group-spacer-acidic group>" (compounds in which X is oxygen).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/011424

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 14 and 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☒ Claims Nos.: 5 and 6

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 5 and 6 are not sufficiently supported by the description. It is therefore impossible to clearly judge the relevance of claims 5 and 6 to the prior art (especially inventiveness).  
(see extra sheet.)

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

"Compounds having PPAR $\delta$  agonistic activity and having the partial structure <cyclic group-divalent group-cyclic group-divalent group (S, CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, C $\equiv$ C, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, SOCH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>), etc.)-cyclic group-divalent group-COOH, etc.>" are known (JP 2002-543065 A and WO 2003/024395 A2).

Consequently, the element common to the compounds (the choices) described in claim 1 and other claims, i.e., "a compound having a cyclic group-spacer-cyclic group-spacer-cyclic group-spacer-acidic group and having PPAR $\delta$  agonistic activity," cannot be regarded as a special technical feature (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
Claims 1-3, 8-13, and 15, part of claim 17, and claims 4 and 7

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C59/68, 62/34, 65/24, 65/28, 217/90, 233/29, C07D213/30, 263/32, 277/20, 317/46, 333/08, A61K31/192, 31/357, 31/4164, 31/421, 31/44, 31/4418, 31/60, 31/625, 45/00, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C59/68, 62/34, 65/24, 65/28, 217/90, 233/29, C07D213/30, 263/32, 277/20, 317/46, 333/08, A61K31/192, 31/357, 31/4164, 31/421, 31/44, 31/4418, 31/60, 31/625, 45/00, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-510304 A (ノボ ノルディスク アクティ ーゼルスラブ) 2003. 03. 18 & WO 01/233 47 A1 化合物2、127、173-175 & EP 12 20832 A1 & US 6590118 A	1-4, 8-13, 15, 17
X	JP 2001-72653 A (大正製薬株式会社) 2001. 03. 21 化合物36、37、50 & WO 01/0234 4 A1 & EP 1193246 A1	1-4, 8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 10. 2004

国際調査報告の発送日

09.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

4 H

9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2004年1月)

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14、16 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲14、16は、治療による人体の処置方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 5、6 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
請求の範囲5、6は明細書により十分な裏付けがされていないため、請求の範囲5、6と先行技術との関連(特に進歩性)が明確に判断できない。  
(特別頁も参照のこと)
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

「PPAR $\delta$ 活性化作用を有し、部分構造<環状基-2価の基-環状基-2価の基(S、CH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH=CH、C $\equiv$ C、CH<sub>2</sub>O、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、SOCH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)等)-環状基-二価の基-COOH等>を有する化合物」は公知である(JP 2002-543065 A, WO 2003/024395 A2)。

とすると、請求の範囲1等に記載された各化合物(各選択肢)の共通要素「環状基-スパー-環状基-スパー-環状基-スパー-環状基-スパー-酸性基を有するPPAR $\delta$ 活性化化合物」を、特別な技術的特徴(すなわち、先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴)ということはできず、請求の範囲1等の各化合物(各選択肢)の間には「特別な技術的特徴を含む技術的な関係」がない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲1-3、8-13、15、17の一部、4、7

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## (国際調査報告の範囲について)

明細書には、実施例 9 (47) 以外の化合物が PPAR $\delta$  アゴニスト活性を有することを示す試験結果等の記載はない。

また、そもそも「構造<環状基—スペーサー—環状基—O—環状基—スペーサー—酸性基>を有する化合物」が PPAR $\delta$  アゴニスト活性を有することは、PPAR $\delta$  作動薬分野における当業者の技術常識でもない。

そして、受容体のアゴニスト活性を有する化合物は、特定の化学構造・大きさ、官能基、物性（親水・疎水性、イオン・非イオン性、極性・非極性）を有するものに限られるのが通常である。

とすると、「構造<環状基—スペーサー—環状基—O—環状基—スペーサー—酸性基>を有する化合物」のうち、実施例 9 (47) の化合物とは化学構造・大きさ、官能基、物性が大きく異なる化合物（例えば、環状基が縮合複素環基であるもの、スペーサーが原子数 8 で多置換であるもの、酸性基が硫酸基であるもの、など）が、実施例 9 (47) の化合物と同様の PPAR $\delta$  アゴニスト活性を有するとは推認できない。

したがって、「構造<環状基—スペーサー—環状基—O—環状基—スペーサー—酸性基>を有する化合物」は、明細書により十分な裏付けがされているとはいえない。

追加して納付すべき手数料の納付命令書の別紙において一応国際調査報告を作成するとした「構造<環状基—スペーサー—環状基—O—環状基—スペーサー—酸性基>を有する化合物」（XがOである化合物）は、明細書により十分な裏付けがなされていないため、当該化合物全体と先行技術との関連性（特に進歩性）を明確に判断することができない。

国際調査報告は、「構造<環状基—スペーサー—環状基—O—環状基—スペーサー—酸性基>を有する化合物」（XがOである化合物）のうち、「環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環であり、WがR<sup>1</sup>—Mであり、R<sup>1</sup>がアルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基であり、MがO、NHまたはCONHであり、環Bが置換基を有していてもよい1, 2-フェニレン基であり、環Cが置換基を有していてもよい1, 3-フェニレン基であり、Yが結合手またはアルキレン基であり、そしてZがカルボキシル基である化合物」について作成した。